

MODULADORES DE PROFÁRMACOS DE LA VÍA DE ESTRÉS INTEGRADA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[001] La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional U. S. N.º 62/744,293, presentada el 11 de octubre de 2018 que se incorpora mediante referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

[002] En los metazoos, diversas señales de estrés convergen en un único evento de fosforilación en la serina 51 de un efector común, el factor de inicio de la traducción eIF2 α . Esta etapa es llevada a cabo por cuatro eIF2 α quinasas en células de mamíferos: PERK, que responde a una acumulación de proteínas no plegadas en el retículo endoplasmático (ER), GCN2 a la necesidad de aminoácidos y luz UV, PKR a la infección viral y estrés metabólico y HRI a la deficiencia de hemo. Esta colección de vías de señalización fue denominada “respuesta de estrés integrada” (ISR), ya que convergen en el mismo evento molecular. La fosforilación de eIF2 α resulta en una atenuación de la traducción de consecuencias que permiten que las células hagan frente a variados estreses (Wek, R.C. et al, *Biochem Soc Trans* (2006) 34(Pt 1):7–11).

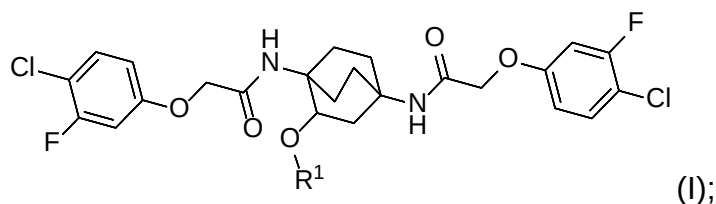
[003] eIF2 (que está compuesto por tres subunidades, α , β y γ) se une con GTP y el iniciador Met–tARN para formar el complejo ternario (eIF2–GTP–Met–tARN_i) que, a su vez, se asocia con la subunidad ribosomal 40S que escanea el 5'UTR de mARNs para seleccionar el codón AUG de inicio. Después de la fosforilación de su subunidad α , eIF2 se vuelve un inhibidor competitivo de su factor de intercambio de GTP (GEF), eIF2B (Hinnebusch, A.G. y Lorsch, J.R. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* (2012) 4(10)). La unión estrecha y no productiva de eIF2 fosforilado con eIF2B evita la carga del complejo de eIF2 con GTP, bloqueando así la formación del complejo ternario y reduciendo el inicio de la traducción (Krishnamoorthy, T. et al, *Mol Cell Biol* (2001) 21(15):5018–5030). Como eIF2B es menos abundante que eIF2, la fosforilación de sólo una pequeña fracción de eIF2 total tiene un dramático impacto sobre la actividad de eIF2B en las células.

[004] eIF2B es una máquina molecular compleja compuesta por cinco diferentes subunidades, eIF2B1 a eIF2B5. eIF2B5 cataliza la reacción de intercambio de GDP/GTP y, junto con una subunidad parcialmente homóloga eIF2B3, constituye el “núcleo catalítico” (Williams, D. D. et al, *J Biol Chem* (2001) 276:24697–24703). Las tres subunidades restantes (eIF2B1, eIF2B2 y

eIF2B4) también son muy homólogas entre sí y forman un “subcomplejo de regulación” que proporciona sitios de unión para el sustrato de eIF2B eIF2 (Dev, K. et al, *Mol Cell Biol* (2010) 30:5218–5233). El intercambio de GDP por GTP en eIF2 es catalizado por su factor de intercambio de nucleótido guanina dedicado (GEF) eIF2B. eIF2B existe como un decámero (B1₂ B2₂ B3₂ B4₂ B5₂) o dímero de dos pentámeros en las células (Gordiyenko, Y. et al., *Nat Commun* (2014) 5:3902; Wortham, N. C. et al, *FASEB J* (2014) 28:2225–2237). Las moléculas como ISRIB interactúan y estabilizan la conformación dimérica de eIF2B, mejorando así la actividad intrínseca de GEF y haciendo que las células sean menos sensibles a los efectos celulares de la fosforilación de eIF2 α (Sidrauski, C. et al., *eLife* (2015) e07314; Sekine, Y. et al, *Science* (2015) 348:1027–1030). Como tales, los agentes terapéuticos de pequeñas moléculas que pueden modular la actividad de eIF2B pueden tener el potencial de atenuar la rama de PERK de UPR y la ISR general y, por ello, se pueden usar en la prevención y/o el tratamiento de diversas enfermedades, tales como una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, una infección viral, una enfermedad cutánea, una enfermedad fibrótica, una enfermedad de hemoglobina, una enfermedad renal, una afección de pérdida de la audición, una enfermedad ocular, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica.

COMPENDIO DE LA INVENCION

[005] En un aspecto, se describe en la presente un compuesto representado por la Fórmula (I):



o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)-O-alquilo C₁₋₄, -C(O)-N(R^a)-alquilo C₁₋₄, -C(O)-alquilenos C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, -C(O)-alquilenos C₁₋₄-O-alquilenos C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, -metileno-O-P(O)(OH)₂, -C(O)-alquilenos C₁₋₅-O-P(O)(OH)₂, -C(O)-O-alquilenos C₁₋₅-O-P(O)(OH)₂, -C(O)-N(R^a)-alquilenos C₁₋₅-O-P(O)(OH)₂, -C(O)-alquilenos C₁₋₅-P(O)(OH)₂, -C(O)-alquilenos C₁₋₅-

fenileno-O-P(O)(OH)₂, -C(O)-alquileo C₁₋₅-fenileno-(O-P(O)(OH)₂)₂, -C(O)-alquileo C₁₋₅-fenileno-(O-P(O)(OH)₂)(O-alquileo C₁₋₅-P(O)(OH)₂), -metileno-O-C(O)alquileo C₁₋₅-fenileno-O-P(O)(OH)₂, -metileno-O-C(O)alquileo C₁₋₅-fenileno-(O-P(O)(OH)₂)₂, -C(O)-O-alquileo C₁₋₅-O-C(O)alquileo C₁₋₅-fenileno-O-P(O)(OH)₂, -C(O)-N(R^a)-heteroarileno-alquileo C₁₋₂-O-P(O)(OH)₂, -P(O)(OH)₂, -SO₃H, -SO₂NR^aR^b, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-alquileo C₁₋₅-O-alquileo C₁₋₅-fenilo y metileno-alcóxido C₁₋₅;

donde -C(O)-alquilo C₁₋₄ se sustituye con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -NR^aR^b y -CO₂H; y donde -C(O)-O-alquilo C₁₋₄, -C(O)-N(R^a)-alquilo C₁₋₄, -C(O)-alquileo C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, -C(O)-alquileo C₁₋₄-O-alquileo C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, -metileno-O-P(O)(OH)₂, -C(O)-alquileo C₁₋₅-O-P(O)(OH)₂, -C(O)-O-alquileo C₁₋₅-O-P(O)(OH)₂, -C(O)-N(R^a)-alquileo C₁₋₅-O-P(O)(OH)₂, -C(O)-alquileo C₁₋₅-P(O)(OH)₂, -C(O)-alquileo C₁₋₅-fenileno-O-P(O)(OH)₂, -C(O)-alquileo C₁₋₅-fenileno-(O-P(O)(OH)₂)₂, -C(O)-alquileo C₁₋₅-fenileno-(O-P(O)(OH)₂)(O-alquileo C₁₋₅-P(O)(OH)₂), -metileno-O-C(O)alquileo C₁₋₅-fenileno-O-P(O)(OH)₂, -metileno-O-C(O)alquileo C₁₋₅-fenileno-(O-P(O)(OH)₂)₂, -C(O)-O-alquileo C₁₋₅-O-C(O)alquileo C₁₋₅-fenileno-O-P(O)(OH)₂, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-alquileo C₁₋₅-O-alquileo C₁₋₅-fenilo y -C(O)-N(R^a)-heteroarileno-alquileo C₁₋₂-O-P(O)(OH)₂ pueden sustituirse opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -CO₂H, -NR^aR^b y alquilo C₁₋₂ (sustituido opcionalmente con uno, dos o tres flúor) y arilo; y

R^a y R^b se seleccionan independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₃.

[006] En un aspecto, se describe en la presente una composición farmacéuticamente aceptable que comprende cualquiera de los compuestos descritos en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

[007] En un aspecto se describe en la presente un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, un cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, una infección viral, una enfermedad de la piel, una enfermedad fibrótica, una enfermedad de hemoglobina, una enfermedad renal, una afección de pérdida de la audición, una enfermedad ocular, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica o una enfermedad mitocondrial en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos

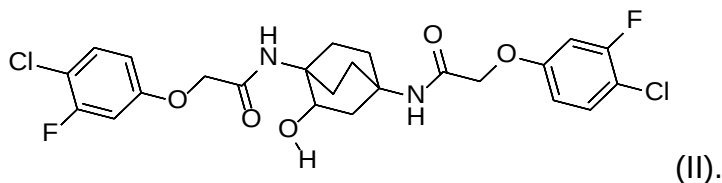
descritos en la presente.

[008] En un aspecto, se describe en la presente un método para tratar una enfermedad relacionada con una modulación de la actividad o niveles de eIF2B, actividad o niveles de eIF2 α , o la actividad o niveles de un componente de la vía de eIF2 o la vía de ISR en un paciente que lo necesita, que comprende administrarle al paciente una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en la presente.

[009] En un aspecto, se describe en la presente un método para tratar un cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrarle al paciente cualquiera de los compuestos descritos en la presente en combinación con un agente inmunoterapéutico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0010] La presente invención se refiere a compuestos, composiciones y métodos que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso, por ejemplo, en la modulación (por ejemplo, activación) de eIF2B y en la atenuación de la vía de señalización de ISR. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) es un profármaco de un compuesto biológicamente activo que modula eIF2B, eIF2 α o un componente de las vías de eIF2 o ISR. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) es un profármaco del compuesto de la Fórmula (II):



Definiciones

Definiciones químicas

[0011] Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75.^a Ed., Cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en el mismo. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, *Organic*

Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5.^a Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3.^a edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

[0012] Las abreviaturas utilizadas en la presente tienen su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas. Las estructuras químicas y las fórmulas aquí expuestas se construyen de acuerdo con las reglas estándar de la valencia química conocida en las técnicas químicas.

[0013] Los compuestos descritos en la presente pueden comprender uno o más centros asimétricos, y por lo tanto pueden existir en diversas formas isoméricas, por ejemplo, como enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico, individuales, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, que incluye las mezclas racémicas y las mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Es posible aislar los isómeros a partir de mezclas por métodos conocidos por los expertos, los que incluyen la cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o, es posible preparar los isómeros por síntesis asimétricas. Ver, por ejemplo, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La invención comprende adicionalmente compuestos descritos en la presente como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y como alternativa, como mezclas de diversos isómeros.

[0014] Como se usa en la presente, un compuesto enantiomérico puro está sustancialmente libre de otros enantiómeros o estereoisómeros del compuesto (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, una forma "S" del compuesto está sustancialmente libre de la forma "R" del compuesto y se halla, por lo tanto, en un exceso enantiomérico de la forma "R". Las expresiones "enantioméricamente puro" o "enantiómero puro" indican que el compuesto comprende más del 75% en peso, más del 80% en peso, más del 85% en peso, más del 90% en peso, más del 91% en peso, más del 92% en peso, más del 93% en peso, más del 94% en

peso, más del 95% en peso, más del 96% en peso, más del 97% en peso, más del 98% en peso, más del 99% en peso, más del 99,5% en peso, o más del 99,9% en peso, del enantiómero. En determinadas modalidades, los pesos se basan en el peso total de todos los enantiómeros o estereoisómeros del compuesto.

5 **[0015]** En las composiciones proporcionadas en la presente, un compuesto enantioméricamente puro puede estar presente junto con otros ingredientes, activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto R enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente el 90% de excipiente y aproximadamente el 10% de compuesto R enantioméricamente puro. En determinadas modalidades, el compuesto R
10 enantioméricamente puro presente en tales composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto R y como máximo aproximadamente el 5% en peso de compuesto S, referido al peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto S enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente el 90% de excipiente y aproximadamente el 10%
15 de compuesto S enantioméricamente puro. En determinadas modalidades, el compuesto S enantioméricamente puro en tales composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto S y como máximo aproximadamente el 5% en peso de compuesto R, referido al peso total del compuesto. En determinadas modalidades, el ingrediente activo puede formularse con poco o ningún excipiente o vehículo.

20 **[0016]** Los compuestos descritos en la presente también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar presente en cualquier forma isotópica, que incluye ^1H , ^2H (D o deuterio) y ^3H (T o tritio); C puede estar presente en cualquier forma isotópica, que incluye ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar presente en cualquier forma isotópica, que incluye ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

25 **[0017]** En la presente, los artículos “un” y “una” se pueden usar para referirse a un (es decir, a por lo menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, “un análogo” significa un análogo o más de un análogo.

[0018] Cuando se enumera un rango de valores, se pretende que comprenda cada valor y subrango dentro del rango. Por ejemplo, “alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ ” pretende comprender alquilo C_1 , C_2 ,
30 C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , $\text{C}_1\text{--C}_6$, $\text{C}_1\text{--C}_5$, $\text{C}_1\text{--C}_4$, $\text{C}_1\text{--C}_3$, $\text{C}_1\text{--C}_2$, $\text{C}_2\text{--C}_6$, $\text{C}_2\text{--C}_5$, $\text{C}_2\text{--C}_4$, $\text{C}_2\text{--C}_3$, $\text{C}_3\text{--C}_6$, $\text{C}_3\text{--C}_5$, $\text{C}_3\text{--C}_4$, $\text{C}_4\text{--C}_6$, $\text{C}_4\text{--C}_5$ y $\text{C}_5\text{--C}_6$.

[0019] Los siguientes términos pretenden tener los significados presentados más abajo y son de utilidad para comprender la descripción y el alcance pretendido de la presente invención.

[0020] “Alquilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (“alquilo C₁–C₂₀”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 12 átomos de carbono (“alquilo C₁–C₁₂”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 8 átomos de carbono (“alquilo C₁–C₈”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono (“alquilo C₁–C₆”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 5 átomos de carbono (“alquilo C₁–C₅”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono (“alquilo C₁–C₄”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono (“alquilo C₁–C₃”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 2 átomos de carbono (“alquilo C₁–C₂”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono (“alquilo C₁”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 2 a 6 átomos de carbono (“alquilo C₂–C₆”). Los ejemplos de grupos alquilo C₁–C₆ incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), n–propilo (C₃), isopropilo (C₃), n–butilo (C₄), ter–butilo (C₄), sec–butilo (C₄), iso–butilo (C₄), n–pentilo (C₅), 3–pentanilo (C₅), amilo (C₅), neopentilo (C₅), 3–metil–2–butanilo (C₅), amilo terciario (C₅) y n–hexilo (C₆). Los ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen n–heptilo (C₇), n–octilo (C₈), y similares. Cada instancia de un grupo alquilo puede ser, de modo independiente, opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un “alquilo no sustituido”) o sustituido (un “alquilo sustituido”) con uno o más sustituyentes; por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas modalidades, el grupo alquilo es alquilo C_{1–10} no sustituido (por ejemplo, –CH₃). En determinadas modalidades, el grupo alquilo es alquilo C_{1–6} sustituido. Las abreviaciones de alquilo comunes incluyen Me (–CH₃), Et (–CH₂CH₃), iPr (–CH(CH₃)₂), nPr (–CH₂CH₂CH₃), n–Bu (–CH₂CH₂CH₂CH₃) o i–Bu (–CH₂CH(CH₃)₂).

[0021] El término “alquilenos”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se establezca otra cosa, un radical divalente derivado de un alquilo, como se ejemplifica, pero sin limitación, por –CH₂CH₂CH₂CH₂–. Normalmente, un grupo alquilo (o alquilenos) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, prefiriendo aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. El término “alquilenos”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se establezca otra cosa, un radical divalente derivado de un alqueno. Un grupo alquilenos se puede describir como, por ejemplo, un alquilenos de C₁–C₆

miembros, donde el término “miembros” se refiere a los átomos no hidrógeno dentro del resto.

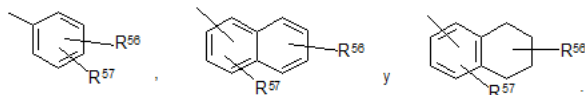
[0022] “Alquenilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más enlaces dobles de carbono-carbono y ningún enlace triple (“alquenilo C₂–C₂₀”). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 a 10 átomos de carbono (“alquenilo C₂–C₁₀”). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 a 8 átomos de carbono (“alquenilo C₂–C₈”). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 a 6 átomos de carbono (“alquenilo C₂–C₆”). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 a 5 átomos de carbono (“alquenilo C₂–C₅”). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 a 4 átomos de carbono (“alquenilo C₂–C₄”). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 a 3 átomos de carbono (“alquenilo C₂–C₃”). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono (“alquenilo C₂”). Los uno o más enlaces dobles de carbono-carbono pueden ser internos (tales como en 2–butenilo) o terminales (tales como en 1–butenilo). Los ejemplos de grupos alquenilo C₂–C₄ incluyen etenilo (C₂), 1–propenilo (C₃), 2–propenilo (C₃), 1–butenilo (C₄), 2–butenilo (C₄), butadienilo (C₄), y similares. Los ejemplos de grupos alquenilo C₂–C₆ incluyen los grupos alquenilo C₂–C₄ antes mencionados, así como pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅), hexenilo (C₆), y similares. Los ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo (C₇), octenilo (C₈), octatrienilo (C₈), y similares. Cada instancia de un grupo alquenilo puede ser, de modo independiente, opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un “alquenilo no sustituido”) o sustituido (un “alquenilo sustituido”) con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas modalidades, el grupo alquenilo es alquenilo C₂–C₁₀ no sustituido. En determinadas modalidades, el grupo alquenilo es alquenilo C₂–C₆ sustituido.

[0023] “Arilo” se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos) 4n+2 (por ejemplo, que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica) que tienen 6–14 átomos de carbono del anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillos aromáticos (“arilo C₆–C₁₄”). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono del anillo (“arilo C₆”; por ejemplo, fenilo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene diez átomos de carbono del anillo (“arilo C₁₀”; por ejemplo, naftilo tales como 1–naftilo y 2–naftilo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono del anillo (“arilo C₁₄”; por ejemplo, antracilo). Un grupo arilo se puede describir como, por ejemplo, un arilo de C₆–C₁₀ miembros, donde el término

“miembros” se refiere a los átomos del anillo de no hidrógeno dentro del resto. Los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo. Cada instancia de un grupo arilo puede ser, de modo independiente, opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un “arilo no sustituido”) o sustituido (un “arilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el grupo arilo es arilo C₆–C₁₄ no sustituido. En determinadas modalidades, el grupo arilo es arilo C₆–C₁₄ sustituido.

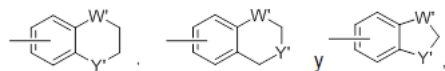
[0024] En determinadas modalidades, un grupo arilo está sustituido con uno o más de grupos seleccionados de halo, alquilo C₁–C₈, halo–alquilo C₁–C₈, haloxi–alquilo C₁–C₈, ciano, hidroxilo, alcoxi–alquilo C₁–C₈ y amino.

[0025] Los ejemplos de arilos sustituidos representativos incluyen los siguientes



donde uno de R⁵⁶ y R⁵⁷ puede ser hidrógeno y al menos uno de R⁵⁶ y R⁵⁷ se selecciona cada uno, de modo independiente, de alquilo C₁–C₈, halo–alquilo C₁–C₈, heterociclilo de 4–10 miembros, alcanoílo, alcoxi–alquilo C₁–C₈, heteroariloxi, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, NR⁵⁸COR⁵⁹, NR⁵⁸SOR⁵⁹, NR⁵⁸SO₂R⁵⁹, C(O)Oalquilo, C(O)Oarilo, CONR⁵⁸R⁵⁹, CONR⁵⁸OR⁵⁹, NR⁵⁸R⁵⁹, SO₂NR⁵⁸R⁵⁹, S–alquilo, S(O)–alquilo, S(O)₂–alquilo, S–arilo, S(O)–arilo, S(O)₂–arilo; o R⁵⁶ y R⁵⁷ se pueden unir para formar un anillo cíclico (saturado o insaturado) de 5 a 8 átomos, que opcionalmente contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, O o S.

[0026] Otros grupos arilo representativos que tienen un grupo heterociclilo fusionado incluyen los siguientes:



donde cada W' está seleccionado de C(R⁶⁶)₂, NR⁶⁶, O y S; y cada Y' está seleccionado de carbonilo, NR⁶⁶, O y S; y R⁶⁶ es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁–C₈, cicloalquilo C₃–C₁₀, heterociclilo de 4–10 miembros, arilo C₆–C₁₀ y heteroarilo de 5–10 miembros.

[0027] Un “arileno” y un “heteroarileno”, solos o como parte de otro sustituyente, significan un radical divalente derivado de un arilo y heteroarilo, respectivamente. Los ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo incluyen piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tienilo, furanilo, indolilo, benzoxadiazolilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, tianaftanilo, pirrolopiridinilo, indazolilo,

quinolinilo, quinoxalinilo, piridopirazinilo, quinazolinonilo, benzoisoxazolilo, imidazopiridinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofenilo, fenilo, naftilo, bifenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furiltienilo, piridilo, pirimidilo, benzotiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, isoquinolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzotiadiazolilo, isotiazolilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo o quinolilo. Los ejemplos anteriores pueden ser sustituidos o no sustituidos y los radicales divalentes de cada ejemplo de heteroarilo anterior son ejemplos no limitativos de heteroarileno.

[0028] “Halo” o “halógeno”, independientemente o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se establezca otra cosa, un átomo de flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). El término “haluro” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un átomo de fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro. En determinadas modalidades, el grupo halo es flúor o cloro.

[0029] Adicionalmente, los términos tales como “haloalquilo” incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, la expresión “halo–alquilo C₁–C₆” incluye, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2–trifluoroetilo, 4–clorobutilo, 3–bromopropilo, y similares.

[0030] El término “heteroalquilo”, por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se establezca otra cosa, una cadena lineal estable no cíclica o ramificada o combinaciones de ellas, que incluyen al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, P, Si y S y donde los átomos de nitrógeno y de azufre se pueden opcionalmente oxidar y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heteroátomos O, N, P, S y Si se pueden ubicar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo está unido con el resto de la molécula. Los grupos heteroalquilo de ejemplo incluyen, pero sin limitación:

CH₂–CH₂–O–CH₃, –CH₂–CH₂–NH–CH₃, –CH₂–CH₂–N(CH₃)–CH₃, –CH₂–S–CH₂–CH₃, –CH₂–CH₂, –S(O)₂, –S(O)–CH₃, –S(O)₂–CH₂, –CH₂–CH₂–S(O)₂–CH₃, –CH=CH–O–CH₃, –Si(CH₃)₃, –CH₂–CH=N–OCH₃, –CH=CH–N(CH₃)–CH₃, –O–CH₃ y –O–CH₂–CH₃. Hasta dos o tres heteroátomos pueden ser consecutivos tales como, por ejemplo, –CH₂–NH–OCH₃ y –CH₂–O–Si(CH₃)₃. Cuando se menciona “heteroalquilo”, seguido por citas de grupos heteroalquilo específicos, tales como –CH₂O, –NR^{BR}C o similares, se entiende que los términos heteroalquilo y –CH₂O o –NR^{BR}C no son redundantes o mutuamente exclusivos. Más bien, los grupos

heteroalquilo específicos se mencionan para añadir claridad. De esta manera, el término “heteroalquilo” no se ha de interpretar en la presente como excluyente de grupos heteroalquilo específicos, tales como $-\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ o similares.

- [0031]** De modo similar, el término “heteroalquileno”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se establezca otra cosa, un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica, pero sin limitación, por $-\text{CH}_2\text{O}-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$. Un grupo heteroalquileno se puede describir como, por ejemplo, un heteroalquileno de 2–7 miembros, donde el término “miembros” se refiere a los átomos de no hidrógeno dentro del resto. Para los grupos heteroalquileno, los heteroátomos también pueden ocupar ya sea uno o los dos de los términos de la cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilendiamino, y similares). Además, para los grupos ligadores de alquileno y heteroalquileno, no está implicada una orientación del grupo ligador por la dirección en la que la fórmula del grupo ligador está escrita. Por ejemplo, la fórmula $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ puede representar tanto $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ como $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$.
- [0032]** “Heteroarilo” se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos de 5–10 miembros $4n+2$ (por ejemplo, que tiene 6 o 10 electrones π en comparación con una disposición cíclica) que tiene átomos de carbono del anillo y 1–4 heteroátomos de anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, donde cada heteroátomo se selecciona, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5–10 miembros”). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Los sistemas de anillos bicíclicos heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o los dos anillos. “Heteroarilo” también incluye sistemas de anillos donde el anillo heteroarilo, como se definió con anterioridad, se fusiona con uno o más grupos arilo donde el punto de unión está en el anillo arilo o heteroarilo y, en tales instancias, la cantidad de miembros del anillo designa la cantidad de miembros del anillo en el sistema de anillos fusionados (arilo/heteroarilo). Los grupos heteroarilo bicíclicos donde un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo, y similares) el punto de unión puede estar en un anillo, es decir, el anillo que lleva un heteroátomo (por ejemplo, 2–indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5–indolilo).
- Un grupo heteroarilo se puede describir como, por ejemplo, un heteroarilo de 6–10 miembros, donde el término “miembros” se refiere a los átomos del anillo de no hidrógeno dentro del resto.

[0033] En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5–10 miembros que tiene átomos de carbono del anillo y 1–4 heteroátomos de anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, donde cada heteroátomo se selecciona, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5–10 miembros”). En

5 algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5–8 miembros que tiene átomos de carbono del anillo y 1–4 heteroátomos de anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, donde cada heteroátomo se selecciona, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5–8 miembros”). En algunas

10 modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5–6 miembros que tiene átomos de carbono del anillo y 1–4 heteroátomos de anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, donde cada heteroátomo se selecciona, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5–6 miembros”). En algunas modalidades, el

heteroarilo de 5–6 miembros tiene 1–3 heteroátomos del anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5–6 miembros tiene 1–2

15 heteroátomos del anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5–6 miembros tiene 1 heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Cada instancia de un grupo heteroarilo puede ser, de modo independiente, opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un “heteroarilo no sustituido”) o sustituido (un “heteroarilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el grupo

20 heteroarilo es heteroarilo no sustituido de 5–14 miembros. En determinadas modalidades, el grupo heteroarilo es heteroarilo sustituido de 5–14 miembros.

[0034] Los grupos heteroarilo de 5 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros de ejemplo que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo,

25 oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros de ejemplo que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo.

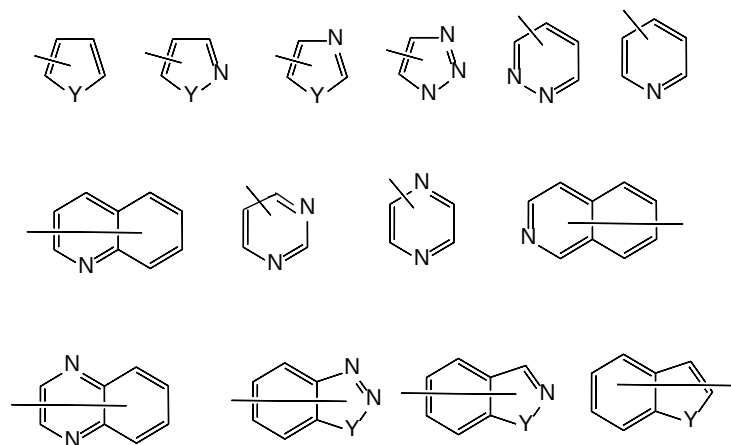
Los grupos heteroarilo de 5 miembros de ejemplo que contienen cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, tetrazolilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros de ejemplo que contienen un

30 heteroátomo incluyen, sin limitación, piridinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros de ejemplo que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los

grupos heteroarilo de 6 miembros de ejemplo que contienen tres o cuatro heteroátomos

incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los grupos heteroarilo de 7 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Los grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos de ejemplo incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benztiazolilo, benzisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizinilo y purinilo. Los grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos de ejemplo incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo.

[0035] Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen las siguientes fórmulas:



10

donde cada Y se selecciona de carbonilo, N, NR⁶⁵, O y S; y R⁶⁵ es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁–C₈, cicloalquilo C₃–C₁₀, heterociclilo de 4–10 miembros, arilo C₆–C₁₀ y heteroarilo de 5–10 miembros.

[0036] “Cicloalquilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono del anillo (“cicloalquilo C₃–C₁₀”) y cero heteroátomos en el sistema de anillos no aromáticos. En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 3 a 8 átomos de carbono del anillo (“cicloalquilo C₃–C₈”). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 3 a 6 átomos de carbono del anillo (“cicloalquilo C₃–C₆”). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 3 a 6 átomos de carbono del anillo (“cicloalquilo C₃–C₆”). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 5 a 10 átomos de carbono del anillo (“cicloalquilo C₅–C₁₀”). Un grupo cicloalquilo se puede describir como, por ejemplo, un cicloalquilo de C₄–C₇ miembros, donde el término “miembros” se refiere a los átomos del anillo de no hidrógeno dentro del resto. Los grupos cicloalquilo C₃–C₆ de ejemplo incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo

20

(C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆), y similares. Los grupos cicloalquilo C₃–C₈ de ejemplo incluyen, sin limitación, los grupos cicloalquilo C₃–C₆ v, así como cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo (C₈), cubanilo (C₈), biciclo[1,1,1]pentanilo (C₅), biciclo[2,2,2]octanilo (C₈), biciclo[2,1,1]hexanilo (C₆), biciclo[3,1,1]heptanilo (C₇), y similares. Los grupos cicloalquilo C₃–C₁₀ de ejemplo incluyen, sin limitación, los grupos cicloalquilo C₃–C₈ antes mencionados, así como ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1*H*-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), espiro[4,5]decanilo (C₁₀), y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en determinadas modalidades, el grupo cicloalquilo es monocíclico (“cicloalquilo monocíclico”) o contienen un sistema de anillos fusionados, en puente o espiro tales como un sistema bicíclico (“cicloalquilo bicíclico”) y puede ser saturado o parcialmente insaturado. “Cicloalquilo” también incluye sistemas de anillos donde el anillo cicloalquilo, como se definió con anterioridad, se fusiona con uno o más grupos arilo donde el punto de unión está en el anillo cicloalquilo y en tales instancias, la cantidad de carbonos continúa designando la cantidad de carbonos en el sistema de anillos cicloalquilo. Cada instancia de un grupo cicloalquilo puede ser, de modo independiente, opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un “cicloalquilo no sustituido”) o sustituido (un “cicloalquilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃–C₁₀ no sustituido. En determinadas modalidades, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo C₃–C₁₀ sustituido.

[0037] En algunas modalidades, “cicloalquilo” es un grupo cicloalquilo saturado monocíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono del anillo (“cicloalquilo C₃–C₁₀”). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 3 a 8 átomos de carbono del anillo (“cicloalquilo C₃–C₈”). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 3 a 6 átomos de carbono del anillo (“cicloalquilo C₃–C₆”). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 5 a 6 átomos de carbono del anillo (“cicloalquilo C₅–C₆”). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 5 a 10 átomos de carbono del anillo (“cicloalquilo C₅–C₁₀”). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₅–C₆ incluyen ciclopentilo (C₅) y ciclohexilo (C₅). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃–C₆ incluyen los grupos cicloalquilo C₅–C₆ antes mencionados, así como ciclopropilo (C₃) y ciclobutilo (C₄). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃–C₈ incluyen los grupos cicloalquilo C₃–C₆ antes mencionados, así como cicloheptilo (C₇) y ciclooctilo (C₈). A menos que se especifique otra cosa, cada instancia

de un grupo cicloalquilo es, de modo independiente, no sustituido (un “cicloalquilo no sustituido”) o sustituido (un “cicloalquilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃–C₁₀ no sustituido. En determinadas modalidades, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃–C₁₀ sustituido.

- 5 **[0038]** “Heterociclilo” o “heterocíclico” se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromáticos de 3 a 10 miembros que tiene átomos de carbono del anillo y 1 a 4 heteroátomos del anillo, donde cada heteroátomo se selecciona, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio (“heterociclilo de 3–10 miembros”). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un
- 10 átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico (“heterociclilo monocíclico”) o un sistema de anillos fusionados, en puente o espiro tales como un sistema bicíclico (“heterociclilo bicíclico”) y puede ser saturado o puede ser parcialmente insaturado. Los sistemas de anillos bicíclicos de heterociclilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o los dos anillos. “Heterociclilo” también incluye sistemas de anillos
- 15 donde el anillo heterociclilo, como se definió con anterioridad, se fusiona con uno o más grupos cicloalquilo donde el punto de unión está en el anillo cicloalquilo o anillo heterociclilo o sistemas de anillos, donde el anillo heterociclilo, como se definió con anterioridad, se fusiona con uno o más grupos arilo o heteroarilo, donde el punto de unión está en el anillo heterociclilo y en tales instancias, la cantidad de miembros del anillo continúa designando la cantidad de miembros del
- 20 anillo en el sistema de anillos heterociclilo. Un grupo heterociclilo se puede describir como, por ejemplo, un heterociclilo de 3–7 miembros, donde el término “miembros” se refiere a los átomos de anillo no hidrógeno, es decir, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio dentro del resto. Cada instancia de heterociclilo puede ser, de modo independiente, opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un “heterociclilo no sustituido”) o sustituido (un
- 25 “heterociclilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el grupo heterociclilo es heterociclilo de 3–10 miembros no sustituido. En determinadas modalidades, el grupo heterociclilo es heterociclilo de 3–10 miembros sustituido.

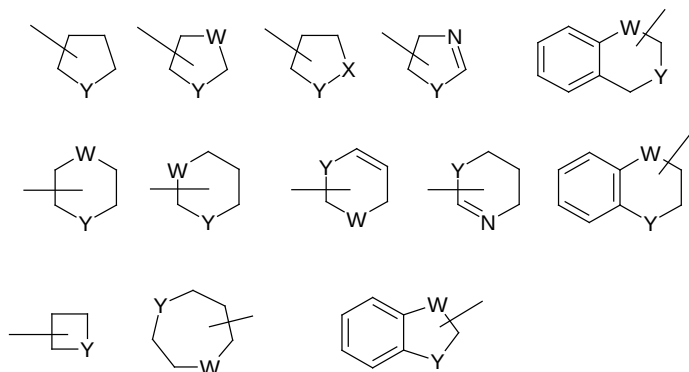
- [0039]** En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5–10 miembros que tiene átomos de carbono del anillo y 1–4 heteroátomos de anillo, donde
- 30 cada heteroátomo se selecciona, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio (“heterociclilo de 5–10 miembros”). En algunas modalidades, un grupo

heterociclilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5–8 miembros que tiene átomos de carbono del anillo y 1–4 heteroátomos de anillo, donde cada heteroátomo se selecciona, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heterociclilo de 5–8 miembros”). En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5–6 miembros que tiene átomos de carbono del anillo y 1–4 heteroátomos de anillo, donde cada heteroátomo se selecciona, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heterociclilo de 5–6 miembros”). En algunas modalidades, el heterociclilo de 5–6 miembros tiene 1–3 heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5–6 miembros tiene 1–2 heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5–6 miembros tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0040] Los grupos heterociclilo de 3 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo, tiorenilo. Los heterociclilo de 4 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidinilo, oxetanilo y tietanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranoílo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros de ejemplo que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxasulfuranilo, disulfuranilo y oxazolidin-2-ona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros de ejemplo que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolinilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Los grupos heterociclilo 6 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo y tianilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros de ejemplo que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo, dioxanilo. Los grupos heterociclilo que contienen 6 miembros de ejemplo dos heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinanilo. Los grupos heterociclilo de 7 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los grupos heterociclilo de 8 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros fusionados con un anillo arilo C₆ de ejemplo (también mencionado en la presente como un anillo heterocíclico 5,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, benzoxazolinonilo, y similares. Los grupos heterociclilo de 6 miembros

fusionados con un anillo arilo de ejemplo (también mencionado en la presente como un anillo heterocíclico 6,6–bicíclico) incluyen, sin limitación, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y similares.

[0041] Los ejemplos particulares de grupos heterociclilo se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



donde cada W se selecciona de CR^{67} , $\text{C}(\text{R}^{67})_2$, NR^{67} , O y S; y cada Y se selecciona de NR^{67} , O y S; y R^{67} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_8$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_{10}$, heterociclilo de 4–10 miembros, arilo $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ y heteroarilo de 5–10 miembros. Estos anillos heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, amino, sustituido amino, aminocarbonilo (por ejemplo, amido), aminocarbonilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tiol, –S–alquilo, –S–arilo, –S(O)–alquilo, –S(O)–arilo, –S(O)₂–alquilo y –S(O)₂–arilo. Los grupos sustituyentes incluyen carbonilo o tiocarbonilo que proporcionan, por ejemplo, derivados de lactama y urea.

[0042] Grupo “heterociclilo que contiene nitrógeno” significa un grupo cíclico no aromático de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo, pero sin limitación, morfolina, piperidina (*por ejemplo*, 2–piperidinilo, 3–piperidinilo y 4–piperidinilo), pirrolidina (*por ejemplo*, 2–pirrolidinilo y 3–pirrolidinilo), azetidina, pirrolidona, imidazolina, imidazolidinona, 2–pirazolina, pirazolidina, piperazina y N–alquilpiperazinas tales como N–metilpiperazina. Los ejemplos particulares incluyen azetidina, piperidona y piperazona.

[0043] “Amino” se refiere al radical $\text{--NR}^{70}\text{R}^{71}$, donde R^{70} y R^{71} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_8$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_{10}$, heterociclilo de 4–10 miembros, arilo $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ y heteroarilo de 5–10 miembros. En algunas modalidades, amino se refiere a NH_2 .

[0044] “Ciano” se refiere al radical –CN.

[0045] “Hidroxi” se refiere al radical –OH.

[0046] Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, como se definen en la presente, están opcionalmente sustituidos (por ejemplo, grupo alquilo “sustituido” o “no sustituido”, alquenilo “sustituido” o “no sustituido”, alquinilo “sustituido” o “no sustituido”, cicloalquilo “sustituido” o “no sustituido”, heterociclilo “sustituido” o “no sustituido”, arilo “sustituido” o “no sustituido” o heteroarilo “sustituido” o “no sustituido”). En general, el término “sustituido”, ya sea precedido por el término “opcionalmente” o no, significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o nitrógeno) está reemplazado con un sustituyente permisible, por ejemplo, un sustituyente que, después de la sustitución, da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no se somete espontáneamente a transformación tales como por reordenamiento, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique otra cosa, un grupo “sustituido” tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo y cuando más de una posición en cualquier estructura dada está sustituida, los sustituyentes son iguales o diferentes en cada posición. El término “sustituido” se contempla para incluir una sustitución con todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos, tales como cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente que resultan en la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla todas y cada una de tales combinaciones, a fin de llegar a un compuesto estable. A los fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente apropiado como se describe en la presente, donde satisfacen las valencias de los heteroátomos y dan como resultado la formación de un resto estable.

[0047] Dos o más sustituyentes pueden unirse opcionalmente para formar grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Estos sustituyentes así llamados formadores de anillos se hallan normal, aunque no necesariamente, unidos a una estructura básica cíclica. En una modalidad, los sustituyentes formadores de anillos se unen a miembros adyacentes de la estructura básica. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillos unidos a miembros adyacentes de una estructura básica cíclica crean una estructura de anillo fusionada. En otra modalidad, los sustituyentes formadores de anillos están unidos con un único miembro de la estructura básica. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillos unidos con un miembro

único de una estructura básica cíclica crean una estructura espirocíclica. En otra modalidad más, los sustituyentes formadores de anillos se unen con miembros no adyacentes de la estructura básica.

[0048] Un “contraión” o “contraión aniónico” es un grupo cargado negativamente asociado con un grupo amino cuaternario catiónico para mantener la neutralidad electrónica. Los contraiones de ejemplo incluyen iones haluro (por ejemplo, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , iones sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometansulfonato, p-toluensulfonato, bencensulfonato, 10-canforsulfonato, naftalen-2-sulfonato, 5-sulfonato de ácido naftalen-1-sulfónico, 2-sulfonato de ácido etan-1-sulfónico, y similares) y iones carboxilato (por ejemplo, acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato, y similares).

[0049] La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” tiene por objeto incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, en función de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales por adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, sea en forma pura o en un solvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales por adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, sea en forma pura o en un solvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogencarbónico, fosfórico, monohidrogenfosfórico, dihidrogenfosfórico, sulfúrico, monohidrogensulfúrico, yodhídrico o fosforoso, y similares, como también las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos tales como ácido acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencensulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metansulfónico, y similares. También se incluyen las sales de aminoácidos tales como arginato, y similares, y las sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónicos o galactunóricos y similares (ver, por ejemplo, Berge et al, *Journal of Pharmaceutical Science* 66:

1–19 (1977)). Determinados compuestos específicos de la presente invención contienen funciones tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales por adición de base o de ácido. Otros vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos son adecuados para la presente invención. Las sales tienden a ser más solubles en solventes acuosos o en otros solventes protónicos que las correspondientes formas de base libre. En otros casos, la preparación puede ser un polvo liofilizado en un primer tampón, por ejemplo, en histidina 1 mM–50 mM, 0,1%–2% de sacarosa, 2%–7% de manitol en un intervalo de pH de 4,5 a 5,5, que se combina con un segundo tampón antes de su uso.

[0050] Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de sales, tal como con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye dichas sales. Los ejemplos de tales sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo, (+) – tartratos, (–) – tartratos o sus mezclas que incluyen mezclas racémicas), succinatos, benzoatos, y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico. Estas sales se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos.

[0051] Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferentemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto principal en la manera convencional. La forma principal del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como su solubilidad en los solventes polares.

[0052] El término “profármaco” se puede utilizar para describir compuestos de la presente invención que sufren fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar un compuesto biológicamente activo que modula eIF2B, eIF2 α o un compuesto de las vías de eIF2 o ISR. De manera adicional, los compuestos de profármaco de la presente invención pueden convertirse en un compuesto biológicamente activo que modula eIF2B, eIF2 α o un componente de las vías de eIF2 o ISR mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. Por ejemplo, los compuestos de profármaco de la presente invención pueden convertirse lentamente en un compuesto biológicamente activo que modula eIF2B, eIF2 α o un componente de las vías de eIF2 o ISR cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuados.

[0053] La expresión “cocrystal farmacéuticamente aceptable” puede definirse como un sólido cristalino que comprende dos o más compuestos diferentes, donde al menos uno de los dos o

más compuestos está presente en el sólido cristalino en un estado neutro (no ionizado), donde uno de los dos o más compuestos es un ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I)) y donde el otro compuesto o compuestos presentes en el sólido cristalino también son farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, al menos dos de los dos o más compuestos existen independientemente como sólidos en condiciones ambientales. En algunas modalidades, los dos o más compuestos interactúan a través de interacciones intermoleculares no iónicas.

[0054] Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como también en formas solvatadas, que incluye las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están abarcadas dentro de los alcances de la presente invención.

[0055] Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y están destinadas a recaer dentro de los alcances de la presente invención.

[0056] Como se usa aquí, el término “sal” se refiere a sales de ácido o de base de los compuestos usados en los métodos de la presente invención. Los ejemplos ilustrativos de sales aceptables comprenden los ácidos minerales (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, y similares), las sales de ácidos orgánicos (ácido acético, ácido propiónico, ácido glutámico, ácido cítrico y similares), las sales de amonio cuaternario (yoduro de metilo, yoduro de etilo, y similares).

[0057] Determinados compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos o quirales) o dobles enlaces; los enantiómeros, racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos, formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) – o (S) – o, como (D) – o (L) – para los aminoácidos, e isómeros individuales, están abarcados dentro de los alcances de la presente invención. Los compuestos de la presente invención no incluyen los son conocidos en la técnica por ser demasiado inestables para sintetizar y/o aislar. La presente invención tiene por objeto incluir compuestos en formas racémicas y óptimamente puras. Los isómeros ópticamente activos (R) – y (S) –, o (D) – y (L) se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales. Cuando los compuestos

descritos en la presente contienen enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z.

[0058] Tal como se utiliza en la presente, el término “isómeros” se refiere a compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos, y por lo tanto el mismo peso molecular, pero que difieren en cuanto a la disposición estructural o configuración de los átomos.

[0059] El término “tautómero”, como se usa aquí, se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra.

[0060] Será evidente para una persona experto que pueden existir determinados compuestos de esta invención en formas tautoméricas, y que todas estas formas tautoméricas de los compuestos se hallan dentro de los alcances de la invención.

[0061] Los términos “tratar” o “tratamiento” se refieren a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o mejoría en una lesión, enfermedad, patología o condición, que incluye cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como reducción; remisión; disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología o condición sean más tolerables para el paciente; una desaceleración de la tasa de degeneración o declinación; hacer que el punto final de la degeneración sea menos debilitante; mejorar el bienestar físico o mental de un paciente. El tratamiento o una mejoría en los síntomas pueden basarse en parámetros objetivos o subjetivos, e incluyen los resultados de un examen físico, exámenes neuropsiquiátricos, y/o una evaluación psiquiátrica. Por ejemplo, determinados métodos en la presente tratan el cáncer (por ejemplo, el cáncer de páncreas, cáncer de mama, mieloma múltiple, cáncer de células secretoras), las enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal), las leucodistrofias (por ejemplo, la enfermedad de desaparición de la materia blanca, ataxia de la infancia con hipomielinización del SNC), la disfunción cognitiva posoperatoria, lesión cerebral traumática, lesión cerebral inducida por hipoxia, ACV, lesión de la médula espinal, síndromes de discapacidad intelectual, enfermedades inflamatorias, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades metabólicas, o enfermedades o trastornos asociados con una función deteriorada del eIF2B o de sus componentes en una vía de transducción de señal o de señalización, que incluye la actividad de la vía de ISR y la actividad de la vía de eIF2 disminuida. Por ejemplo, determinados métodos en la presente tratan el cáncer por el hecho de disminuir, reducir o prevenir la aparición,

crecimiento, metástasis, o progresión del cáncer o la disminución de un síntoma del cáncer; tratar la neurodegeneración mediante una mejoría del bienestar mental, un aumento de la función mental, la desaceleración de la disminución de la función mental, la disminución de la demencia, el retraso en el inicio de la demencia, mejora de las habilidades cognitivas, la

5 disminución de la pérdida de habilidades cognitivas, mejora de la memoria, la disminución del deterioro de la memoria, disminución de un síntoma de la neurodegeneración o la prolongación de la supervivencia; tratar la enfermedad de la materia blanca evanescente mediante la reducción de un síntoma de la disminución de la materia blanca o la reducción de la pérdida de materia blanca o la reducción de la pérdida de mielina o el aumento de la cantidad de mielina o

10 el aumento de la cantidad de materia blanca; tratar la ataxia de la infancia con hipomielinización del SNC mediante la disminución de un síntoma de la ataxia de la infancia con hipomielinización del SNC o en aumento del nivel de la mielina o la disminución de la pérdida de mielina; tratar un síndrome de discapacidad intelectual mediante la disminución de un síntoma de un síndrome de discapacidad intelectual, tratar una enfermedad inflamatoria mediante el tratamiento de un

15 síntoma de la enfermedad inflamatoria; tratar una enfermedad musculoesquelética mediante el tratamiento de un síntoma de la enfermedad musculoesquelética; tratar una enfermedad metabólica mediante el tratamiento de un síntoma de la enfermedad metabólica; el tratamiento una enfermedad autoinmunitaria mediante el tratamiento de un síntoma de la enfermedad autoinmunitaria; el tratamiento una infección viral mediante el tratamiento de un síntoma de la

20 infección viral; el tratamiento una enfermedad cutánea mediante el tratamiento de un síntoma de la enfermedad cutánea; el tratamiento una enfermedad fibrótica mediante el tratamiento de un síntoma de la enfermedad fibrótica; el tratamiento una enfermedad de hemoglobina mediante el tratamiento de un síntoma de la enfermedad de hemoglobina; el tratamiento una afección de pérdida de la audición al mejorar la audición del sujeto que lo necesita; o el tratamiento una

25 enfermedad ocular mediante el tratamiento de un síntoma de la enfermedad ocular o al mejorar la visión de un sujeto que lo necesita. Los síntomas de una enfermedad, trastorno, o condiciones descritos en la presente (por ejemplo, cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica, una enfermedad autoinmunitaria, una infección viral, una enfermedad

30 cutánea, una enfermedad fibrótica, una enfermedad de hemoglobina, una enfermedad renal, una afección de pérdida de la audición, una enfermedad ocular o una condición o enfermedad

asociados con un deterioro de la función de eIF2B o de sus componentes en una vía de transducción de señal que incluye la vía de eIF2, la fosforilación de eIF2 α o la vía de ISR) serían conocidos o los puede determinar una persona experta. El término “tratar” y sus conjugaciones, incluyen la prevención de una lesión, patología, condición o enfermedad (por ejemplo, la

5 prevención del desarrollo de uno o más síntomas de una enfermedad, trastorno, o condición descritos en la presente).

[0062] Una “cantidad eficaz” es una cantidad suficiente para lograr un propósito enunciado (por ejemplo, para lograr el efecto para el que se lo administra, tratar una enfermedad, reducir una actividad enzimática, aumentar una actividad enzimática, o reducir uno o más síntomas de una

10 enfermedad o condición). Un ejemplo de una “cantidad eficaz” es una cantidad suficiente para contribuir al tratamiento, prevención, o reducción de uno o más síntomas de una enfermedad, que también podría ser denominada como una “cantidad terapéuticamente eficaz”. Una “cantidad profilácticamente eficaz” de un fármaco es una cantidad de un fármaco que, cuando se lo administra a un sujeto, tendrá el efecto profiláctico previsto, por ejemplo, prevenir o retrasar

15 la aparición (o reaparición) de una lesión, enfermedad, patología o condición reducir la probabilidad de la aparición (o reaparición) de una lesión, enfermedad, patología o condición o de sus síntomas. El efecto profiláctico completo no ocurre necesariamente por administración de una dosis, y puede tener lugar solamente después de la administración de una serie de dosis. Por lo tanto, es posible que una cantidad profilácticamente eficaz pueda administrarse en una

20 o más administraciones. Las cantidades exactas dependerán de la finalidad del tratamiento, y será determinable por un experto en la técnica usando técnicas conocidas (véase, por ejemplo, (ver, por ejemplo, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1–3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed.,

25 Lippincott, Williams & Wilkins).

[0063] Una “reducción” de uno o más síntomas (y equivalentes gramaticales de esta expresión) significa la disminución de la gravedad o frecuencia del o de los síntomas o eliminación del o de los síntomas.

[0064] Las expresiones “asociado” o “asociado con” en el contexto de una sustancia o actividad

30 o función de una sustancia asociada con una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno descritos en la presente, por ejemplo, un cáncer, una enfermedad neurodegenerativa,

una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica, una enfermedad autoinmunitaria, una infección viral, una enfermedad cutánea, una enfermedad fibrótica, una enfermedad de hemoglobina, una enfermedad renal, una afección de pérdida de la audición, una enfermedad ocular o una enfermedad o trastorno asociados con una función deteriorada del eIF2B o de sus componentes en una vía de transducción de señales que incluye la vía del eIF2, la fosforilación del eIF2 α , o la vía de ISR), significa que la enfermedad es causada por (en total o en parte), o que un síntoma de la enfermedad es causado por (en su totalidad o en parte), la sustancia o la actividad o función de la sustancia. Por ejemplo, un síntoma de una enfermedad o condición asociadas con una función deteriorada del eIF2B puede ser un síntoma que resulta (total o parcialmente) de una disminución en la actividad del eIF2B (por ejemplo, una disminución de la actividad o niveles del eIF2B, un aumento de la fosforilación de eIF2 α o actividad del eIF2 α fosforilado o una reducción en la actividad del eIF2 o un incremento en la transducción del eIF2 α fosforilada o la de vía de señalización de ISR). Tal como se utiliza en la presente, lo que se describe como asociado con una enfermedad, si es un agente causante, podría ser un objetivo para el tratamiento de la enfermedad. Por ejemplo, una enfermedad asociada con la actividad de eIF2 disminuida o con la actividad de la vía de eIF2, puede tratarse con un agente (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) que es eficaz para aumentar el nivel o actividad del eIF2 o de la vía de eIF2 o una disminución en la actividad eIF2 α fosforilada o la vía del ISR. Por ejemplo, una enfermedad asociada con eIF2 α fosforilado puede ser tratada con un agente (por ejemplo, un compuesto descrito en la presente) que es eficaz para disminuir el nivel de la actividad de eIF2 α fosforilado o de un componente corriente abajo o efector de eIF2 α fosforilado. Por ejemplo, una enfermedad asociada con eIF2 α puede tratarse con un agente (por ejemplo, un compuesto descrito en la presente) que es eficaz para incrementar el nivel de actividad del eIF2 o de un componente o efector del eIF2 situados corriente abajo.

[0065] Las expresiones “control” o “experimento de control” se utilizan de acuerdo con sus significados habituales y se refieren a un experimento en el que los sujetos o reactivos del experimento se tratan como en un experimento paralelo excepto en la omisión de un procedimiento, reactivo o variable del experimento. En algunos casos, el control se utiliza como un estándar de comparación para evaluar los efectos experimentales.

[0066] La expresión “poner en contacto” se utiliza de acuerdo con su significado habitual y se

refiere al proceso de permitir que al menos dos especies distintas (por ejemplo, compuestos químicos que incluyen biomoléculas o células) se vuelvan suficientemente proximales entre sí para reaccionar, interactuar o tocarse físicamente. Sin embargo, debe tenerse presente que el producto de reacción resultante puede producirse directamente a partir de una reacción entre los reactivos añadidos o a partir de un compuesto intermedio de uno o más de los reactivos añadidos que se pueden producir en la mezcla de reacción. La expresión “poner en contacto” puede incluir el permitir que dos especies reaccionen, interactúen o se toquen físicamente, donde las dos especies pueden ser un compuesto descrito en la presente y una proteína o enzima (por ejemplo, eIF2B, eIF2 α o un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR). En algunas modalidades la puesta en contacto incluye permitir que un compuesto descrito en la presente interactúe con una proteína o enzima que interviene en una vía de señalización (por ejemplo, eIF2B, eIF2 α o un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR).

[0067] Como se define en la presente, los términos “inhibición”, “inhibe”, “que inhibe” y similares en referencia a una interacción inhibidor de proteínas (por ejemplo, antagonista) significa afectar negativamente (por ejemplo, disminuir) la actividad o función de la proteína con relación a la actividad o función de la proteína en ausencia del inhibidor. En algunas modalidades, la inhibición se refiere a la reducción de una enfermedad o síntomas de la enfermedad. En algunas modalidades, la inhibición se refiere a una reducción en la actividad de una vía de transducción de señal o vía de señalización. Por lo tanto, la inhibición incluye, al menos en parte, el bloqueo parcial o total de la estimulación, disminución, prevención o retraso de la activación, o desactivación, desensibilización o regulación descendente de la transducción de señales o actividad enzimática o la cantidad de una proteína. En alguna modalidad, la inhibición se refiere a una disminución en la actividad de una vía de transducción de señales o vía de señalización (por ejemplo, eIF2B, eIF2 α , o un componente de la vía de eIF2, vía activada por fosforilación de eIF2 α o vía de ISR). Por lo tanto, la inhibición puede incluir, al menos en parte, una estimulación parcial o total disminuida, una activación decreciente o reductora, o desactivación, o desensibilización o regulación descendente de la actividad de la transducción o actividad enzimática o la cantidad de una proteína aumentada en una enfermedad (por ejemplo, eIF2B, eIF2 α , o un componente de la vía de eIF2 o vía de ISR, donde cada una está asociada con un cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, una infección viral, una enfermedad cutánea, una enfermedad

fibrótica, una enfermedad de hemoglobina, una enfermedad renal, una afección de pérdida de la audición, una enfermedad ocular, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica). La inhibición puede incluir, al menos en parte, una estimulación parcial o totalmente decreciente, disminuir o reducir la activación, o la desactivación, desensibilización o regulación descendente de la transducción de señales o la actividad enzimática o la cantidad de una proteína (por ejemplo, eIF2B, eIF2 α o componente de la vía de eIF2 o vía de ISR) que pueda modular el nivel de otra proteína o incrementar la supervivencia de las células (por ejemplo, una disminución en la actividad de vía de eIF2 α fosforilada puede incrementar la supervivencia de las células que pueden tener o no un incremento en la actividad de la vía de eIF2 α fosforilada en comparación con un control de no enfermedad o disminución en la actividad de la vía de eIF2 α puede incrementar la supervivencia en células que pueden tener o no un incremento en la eIF2 α en comparación con un control de no enfermedad).

[0068] Como se define en la presente, los términos “activación”, “activar” y similares en referencia a una interacción proteína–activador (por ejemplo, agonista) significa afectar positivamente (por ejemplo, incrementar) la actividad o función de la proteína (por ejemplo, eIF2B, eIF2 α , o componente de la vía de eIF2 o vía de ISR) con relación a la actividad o función de la proteína en ausencia del activador (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). En algunas modalidades, la activación se refiere a un aumento en la actividad de una vía de transducción de señales o de una vía de señalización (por ejemplo, eIF2B, eIF2 α o componente de la vía de eIF2 o vía de ISR). Por lo tanto, la activación puede incluir, al menos en parte, la estimulación parcial o total, el incremento habilitación de la activación, o la activación, sensibilización o regulación ascendente de la transducción o de la actividad enzimática o la cantidad de una proteína disminuida en una enfermedad (por ejemplo, el nivel de eIF2B, eIF2 α o componente de la vía de eIF2 o vía de ISR asociada con un cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica). La activación puede incluir, al menos en parte, una incremento parcial o total de la estimulación, el incremento o habilitación de la activación, o la activación, sensibilización o regulación ascendente de la transducción de señal o de la actividad enzimática o la cantidad de una proteína (por ejemplo, eIF2B, eIF2 α o componente de la vía de eIF2 o vía de ISR) que puede modular el nivel de otra proteína o aumentar la supervivencia de las células (por ejemplo, el aumento de la actividad de eIF2 α

puede aumentar la supervivencia de las células que pueden o no tener una reducción en la actividad de eIF2 α en relación con un control de no enfermedad).

[0069] El término “modulación” se refiere a un incremento o disminución en el nivel de una molécula blanco o la función de una molécula blanco. En algunas modalidades, la modulación del eIF2B, eIF2 α , o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR puede resultar en la reducción de la gravedad de uno o más síntomas de una enfermedad asociada con eIF2B, eIF2 α , o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR (por ejemplo, un cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, una infección viral, una enfermedad cutánea, una enfermedad fibrótica, una enfermedad de hemoglobina, una enfermedad renal, una afección de pérdida de la audición, una enfermedad ocular, una enfermedad músculo esquelética, o una enfermedad metabólica) o una enfermedad que no es causada por eIF2B, eIF2 α , o un componente de la vía de eIF2 o vía de ISR pero que puede beneficiarse de la modulación del eIF2B, eIF2 α , o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR (por ejemplo, la disminución en el nivel de la actividad del eIF2B, eIF2 α o de un componente de la vía de eIF2).

[0070] El término “modulador” utilizado en la presente se refiere a la modulación de (por ejemplo, un incremento o disminución en) el nivel de una molécula blanco o de la función de una molécula diana. En algunas modalidades, un modulador de eIF2B, eIF2 α o componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR es un agente anticancer. En algunas modalidades, un modulador de eIF2B, de eIF2 α o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR es un neuroprotector. En algunas modalidades, un modulador de eIF2B, de eIF2 α , o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR es un agente reforzador de la memoria. En algunas modalidades, un modulador de eIF2B, de eIF2 α , o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR es un agente reforzador de la memoria (por ejemplo, un agente reforzador de la memoria a largo plazo). En algunas modalidades, el eIF2B, el eIF2 α o el componente de la vía del eIF2 o de la vía de ISR es un agente antiinflamatorio. En algunas modalidades, un modulador de eIF2B, de eIF2 α o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR es un agente analgésico.

[0071] Las expresiones “paciente” o “sujeto que lo necesite” se refieren a un organismo vivo que sufre o que es propenso a una enfermedad o condición que puede ser tratada mediante la administración de un compuesto o composición farmacéutica provistos en la presente. Los ejemplos no limitativos incluyen seres humanos, otros mamíferos, bovinos, ratas, ratones,

perros, monos, cabras, ovejas, vacas, ciervos y otros animales no mamíferos. En algunas modalidades, un paciente es un ser humano. En algunas modalidades, un paciente es un animal domesticado. En algunas modalidades, un paciente es un perro. En algunas modalidades, un paciente es un loro. En algunas modalidades, un paciente es un animal de ganadería. En algunas modalidades, un paciente es un mamífero. En algunas modalidades, un paciente es un gato. En algunas modalidades, un paciente es un caballo. En algunas modalidades, un paciente es un bovino. En algunas modalidades, un paciente es un canino. En algunas modalidades, un paciente es un felino. En algunas modalidades, un paciente es un mono. En algunas modalidades, un paciente es un mono. En algunas modalidades, un paciente es un ratón. En algunas modalidades, un paciente es un animal experimental. En algunas modalidades, un paciente es una rata. En algunas modalidades, un paciente es un hámster. En algunas modalidades, un paciente es un animal de prueba. En algunas modalidades, un paciente es un animal recién nacido. En algunas modalidades, un paciente es un ser humano recién nacido. En algunas modalidades, un paciente es un mamífero recién nacido. En algunas modalidades, un paciente es un animal de edad avanzada. En algunas modalidades, un paciente es un ser humano de edad avanzada. En algunas modalidades, un paciente es un mamífero de edad avanzada. En algunas modalidades, un paciente es un paciente geriátrico.

[0072] Los términos “enfermedad”, “trastorno” o “condición” se refieren a un estado de salud o estado de salud de un paciente o sujeto o capaz de ser tratado con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionados en la presente. En algunas modalidades, los compuestos y métodos descritos en la presente comprenden la reducción o eliminación de uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno o condición, por ejemplo, mediante la administración de un compuesto de la fórmula (I) de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0073] La expresión “vía de señalización” tal como se utiliza en la presente se refiere a una serie de interacciones entre componentes celulares y opcionalmente componentes extracelulares (por ejemplo, proteínas, ácidos nucleicos, moléculas pequeñas, iones, lípidos) que transportan un cambio en un componente a uno o más otros componentes, que a su vez pueden transmitir un cambio a componentes adicionales, que se propaga opcionalmente a otros componentes de la vía de señalización.

[0074] Las expresiones “excipiente farmacéuticamente aceptable” y “vehículo

farmacéuticamente aceptable” se refieren a una sustancia que ayuda a la administración de un agente activo y a la absorción por un sujeto y que puede estar incluidas en las composiciones de la presente sin causar un efecto toxicológico adverso significativo en el paciente. Los ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, lactato de Ringer, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, rellenos, agentes de desintegración, lubricantes, recubrimientos, endulzantes, saborizantes, soluciones salinas (tales como la solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidina, y colorantes, y similares. Tales preparaciones se pueden esterilizar y, si se desea, mezclar con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir sobre la presión osmótica, tampones, colorantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionen de manera desfavorable con los compuestos de la invención. Un experto en la técnica reconocerá que otros excipientes farmacéuticos son útiles en la presente invención.

[0075] El término “preparación” tiene por objeto incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como un soporte que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros portadores, está rodeado por un portador, que está así asociado con el mismo. De forma similar, se incluyen sellos y pastillas. Pueden usarse comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas, como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

[0076] Tal como se utiliza en la presente, el término “administración” comprende la administración oral, la administración como supositorio, el contacto tópico, la administración intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intratecal, intracraneal, intranasal o subcutánea o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una bomba miniosmótica, a un sujeto. La administración se efectúa por cualquier vía, que incluye la vía parenteral y transmucosal (por ejemplo, bucal, sublingual, palatal, gingival, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, la administración intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de suministro incluyen sin limitación el uso de formulaciones liposomales, la infusión intravenosa, parches transdérmicos, etc. Por “coadministrar” se quiere decir que se administra una composición descrita en la presente al

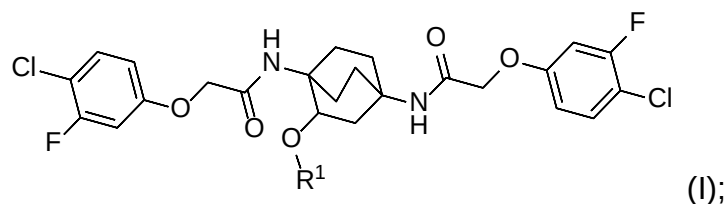
mismo tiempo, justo antes de, o justo después de la administración de una o más terapias adicionales (por ejemplo, agente anticancer, tratamiento quimioterapéutico, o tratamiento para una enfermedad neurodegenerativa). El compuesto de la invención puede administrarse solo o puede coadministrarse al paciente. La coadministración tiene por objeto incluir la administración simultánea o secuencial del compuesto individualmente o en combinación (más de un compuesto o agente). Por lo tanto, las preparaciones también pueden combinarse, si se desea, con otras sustancias activas (por ejemplo, para reducir la degradación metabólica).

[0077] El término “eIF2B” tal como se utiliza en la presente se refiere al factor de iniciación de traducción eucariótica heteropentamérico 2B. EIF2B se compone de cinco subunidades: eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 y eIF2B5. EIF2B1 se refiere a la proteína asociada con el gen Entrez 1967, OMIM 606686, Uniprot Q14232, y/o RefSeq (proteína) NP_001405. EIF2B2 se refiere a la proteína asociada con el gen Entrez 8892, OMIM 606454, Uniprot P49770, y/o RefSeq (proteína) NP_055054. eIF2B3 se refiere a la proteína asociada con el gen Entrez8891, OMIM 606273, Uniprot Q9NR50, y/o RefSeq (proteína) NP_065098. eIF2B4 se refiere a la proteína asociada con el gen Entrez 8890, OMIM 606687, Uniprot Q9UI10, y/o RefSeq (proteína) NP_751945. eIF2B5 se refiere a la proteína asociada con el gen Entrez 8893, OMIM 603945, Uniprot Q13144, y/o RefSeq (proteína) NP_003898.

[0078] Los términos “eIF2alpha”, “eIF2a”o “eIF2α” son intercambiables y se refieren a la proteína “factor 2 alfa de iniciación de traslación eucariota subunidad eIF2S1”. En algunas modalidades, “eIF2alpha”, “eIF2a”o “eIF2α” se refieren a la proteína humana. Los términos “eIF2alpha”, “eIF2a”o “eIF2α” incluyen las formas de tipo salvaje y mutante de la proteína. En algunas modalidades, “eIF2alpha”, “eIF2a”o “eIF2α” se refieren a la proteína asociada con el Entrez Gene 1965, OMIM 603907, UniProt P05198, y/o RefSeq (proteína) NP_004085. En algunas modalidades, los números de referencia inmediatamente precedentes se refieren a la proteína y a los ácidos nucleicos asociados conocidos a la fecha de esta solicitud.

Compuestos

[0079] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto representado por la Fórmula (I):



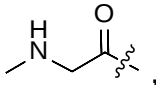
o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

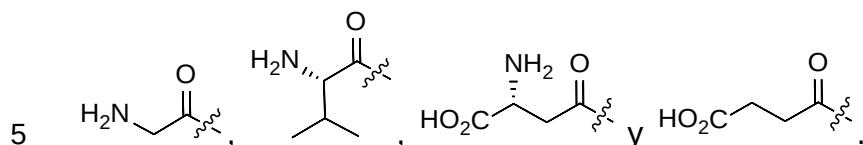
R^1 se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-alquilo C_{1-4} , -C(O)-O-alquilo C_{1-4} , -C(O)-N(R^a)-alquilo C_{1-4} , -C(O)-alquileo C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , -C(O)-alquileo C_{1-4} -O-alquileo C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , -metileno-O-P(O)(OH)₂, -C(O)-alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OH)₂, -C(O)-O-alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OH)₂, -C(O)-N(R^a)-alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OH)₂, -C(O)-alquileo C_{1-5} -P(O)(OH)₂, -C(O)-alquileo C_{1-5} -fenileno-O-P(O)(OH)₂, -C(O)-alquileo C_{1-5} -fenileno-(O-P(O)(OH)₂)₂, -C(O)-alquileo C_{1-5} -fenileno-(O-P(O)(OH)₂)(O-alquileo C_{1-5} -P(O)(OH)₂), -metileno-O-C(O)alquileo C_{1-5} -fenileno-O-P(O)(OH)₂, -metileno-O-C(O)alquileo C_{1-5} -fenileno-(O-P(O)(OH)₂)₂, -C(O)-O-alquileo C_{1-5} -O-C(O)alquileo C_{1-5} -fenileno-O-P(O)(OH)₂, -C(O)-N(R^a)-heteroarileno-alquileo C_{1-2} -O-P(O)(OH)₂, -P(O)(OH)₂, -SO₃H, -SO₂NR^aR^b, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-alquileo C_{1-5} -O-alquileo C_{1-5} -fenilo y metileno-alcóxido C_{1-5} ;

donde -C(O)-alquilo C_{1-4} se sustituye con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -NR^aR^b y -CO₂H; y donde -C(O)-O-alquilo C_{1-4} , -C(O)-N(R^a)-alquilo C_{1-4} , -C(O)-alquileo C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , -C(O)-alquileo C_{1-4} -O-alquileo C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , -metileno-O-P(O)(OH)₂, -C(O)-alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OH)₂, -C(O)-O-alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OH)₂, -C(O)-N(R^a)-alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OH)₂, -C(O)-alquileo C_{1-5} -P(O)(OH)₂, -C(O)-alquileo C_{1-5} -fenileno-O-P(O)(OH)₂, -C(O)-alquileo C_{1-5} -fenileno-(O-P(O)(OH)₂)₂, -C(O)-alquileo C_{1-5} -fenileno-(O-P(O)(OH)₂)(O-alquileo C_{1-5} -P(O)(OH)₂), -metileno-O-C(O)alquileo C_{1-5} -fenileno-O-P(O)(OH)₂ o -metileno-O-C(O)alquileo C_{1-5} -fenileno-(O-P(O)(OH)₂)₂, -C(O)-O-alquileo C_{1-5} -O-C(O)alquileo C_{1-5} -fenileno-O-P(O)(OH)₂, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-alquileo C_{1-5} -O-alquileo C_{1-5} -fenilo y -C(O)-N(R^a)-heteroarileno-alquileo C_{1-2} -O-P(O)(OH)₂ pueden sustituirse opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -CO₂H, -NR^aR^b y alquilo C_{1-2} (sustituido opcionalmente con uno, dos o tres flúor) y arilo; y

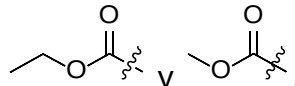
R^a y R^b se seleccionan independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-3} .

[0080] En algunas modalidades, R^1 es $-C(O)$ -alquilo C_{1-4} ; donde $-C(O)$ -alquilo C_{1-4} se sustituye con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en $-NR^aR^b$ y $-CO_2H$.

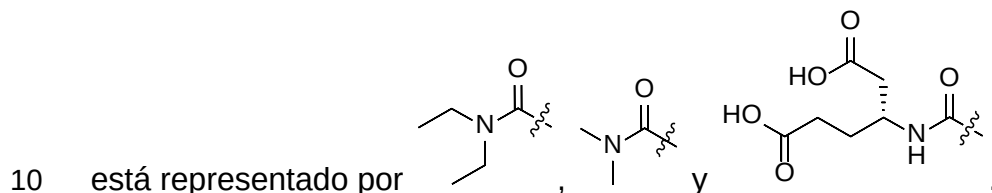
[0081] En algunas modalidades, R^1 se selecciona de grupo que consiste en ,



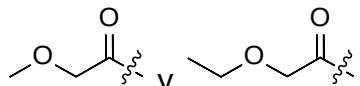
[0082] En algunas modalidades, R^1 es $-C(O)$ -O-alquilo C_{1-4} . En algunas modalidades, R^1 se

selecciona de grupo que consiste en .

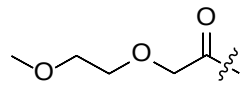
[0083] En algunas modalidades, R^1 es $-C(O)$ -N(R^a)-alquilo C_{1-4} , donde $-C(O)$ -N(R^a)-alquilo C_{1-4} puede sustituirse opcionalmente por uno o dos grupos $-CO_2H$. En algunas modalidades, R^1



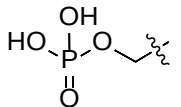
[0084] En algunas modalidades, R^1 es $-C(O)$ -alquileo C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} . En algunas

modalidades, R^1 se selecciona de grupo que consiste en .

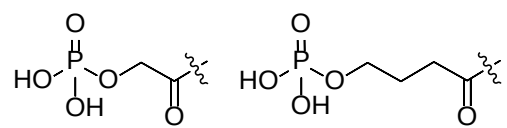
[0085] En algunas modalidades, R^1 es $-C(O)$ -alquileo C_{1-4} -O-alquileo C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} . En

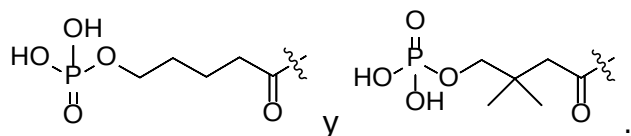
algunas modalidades, R^1 está representado por .

15 **[0086]** En algunas modalidades, R^1 es $-metileno-O-P(O)(OH)_2$. En algunas modalidades, R^1

está representado por .

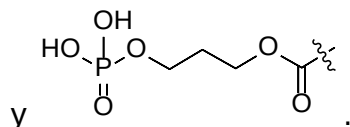
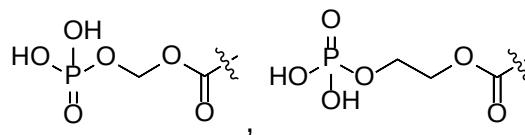
[0087] En algunas modalidades, R^1 es $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OH)₂. En algunas

modalidades, R^1 se selecciona de grupo que consiste en .



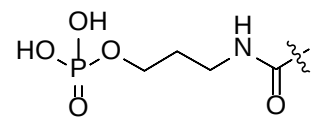
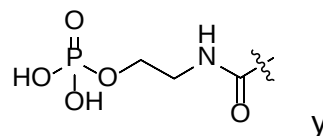
[0088] En algunas modalidades, R^1 es $-C(O)-O$ -alquileo $C_{1-5}-O-P(O)(OH)_2$. En algunas

modalidades, R^1 se selecciona de grupo que consiste en



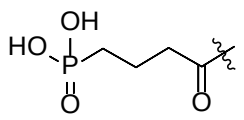
5 **[0089]** En algunas modalidades, R^1 es $-C(O)-N(R^a)$ -alquileo $C_{1-5}-O-P(O)(OH)_2$. En algunas

modalidades, R^1 se selecciona de grupo que consiste en

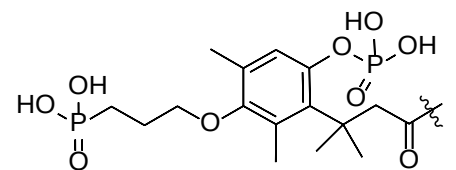
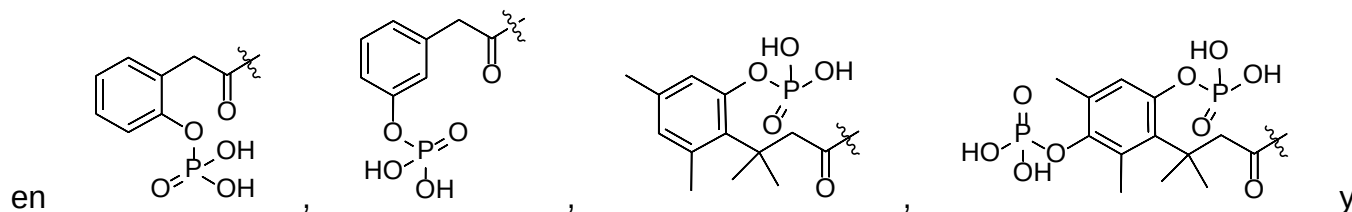


[0090] En algunas modalidades, R^1 es $-C(O)$ -alquileo $C_{1-5}-P(O)(OH)_2$. En algunas

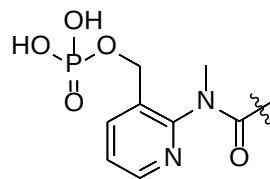
modalidades, R^1 está representado por



10 **[0091]** En algunas modalidades, R^1 es $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -fenileno- $O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -fenileno- $(O-P(O)(OH)_2)_2$ o $-C(O)$ -alquileo C_{1-5} -fenileno- $(O-P(O)(OH)_2)(O$ -alquileo $C_{1-5}-P(O)(OH)_2)$. En algunas modalidades, R^1 se selecciona de grupo que consiste

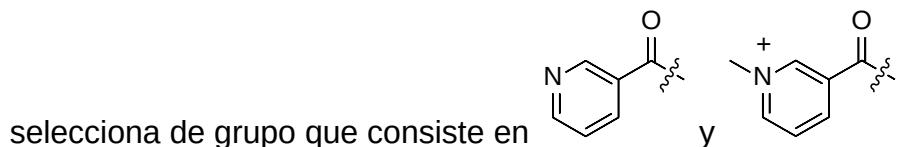


15 **[0092]** En algunas modalidades, R^1 es $-C(O)-N(R^a)$ -heteroarileno-alquileo $C_{1-2}-O-P(O)(OH)_2$.



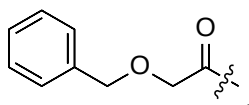
En algunas modalidades, R¹ está representado por

[0093] En algunas modalidades, R¹ es -C(O)-heteroarilo. En algunas modalidades, R¹ se



selecciona de grupo que consiste en

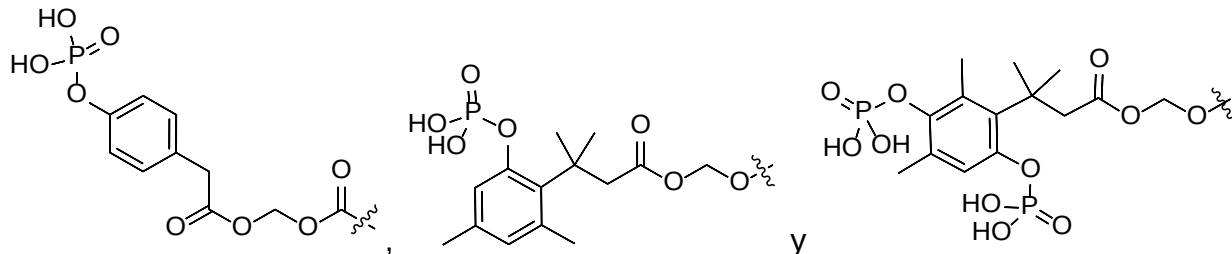
[0094] En algunas modalidades, R¹ es -C(O)-alquileo C₁₋₅-O-alquileo C₁₋₅-fenilo. En algunas



5 modalidades, R¹ está representado por

[0095] En algunas modalidades, R¹ es metileno-alcóxido C₁₋₅. En algunas modalidades, R¹ está representado por

[0096] En algunas modalidades, R¹ es -C(O)-O-alquileo C₁₋₅-O-C(O)alquileo C₁₋₅-fenileno-O-P(O)(OH)₂, -metileno-O-C(O)alquileo C₁₋₅-fenileno-O-P(O)(OH)₂ o -metileno-O-C(O)alquileo C₁₋₅-fenileno-(O-P(O)(OH)₂)₂. En algunas modalidades, R¹ está representado por



[0097] En algunas modalidades, R¹ se selecciona de grupo que consiste en -P(O)(OH)₂, -SO₃H y -SO₂NH₂.

[0098] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona de un compuesto establecido en la Tabla 1 o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

Tabla 1: Compuesto ilustrativos de la invención

Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	
108		109	
110		111	

Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	

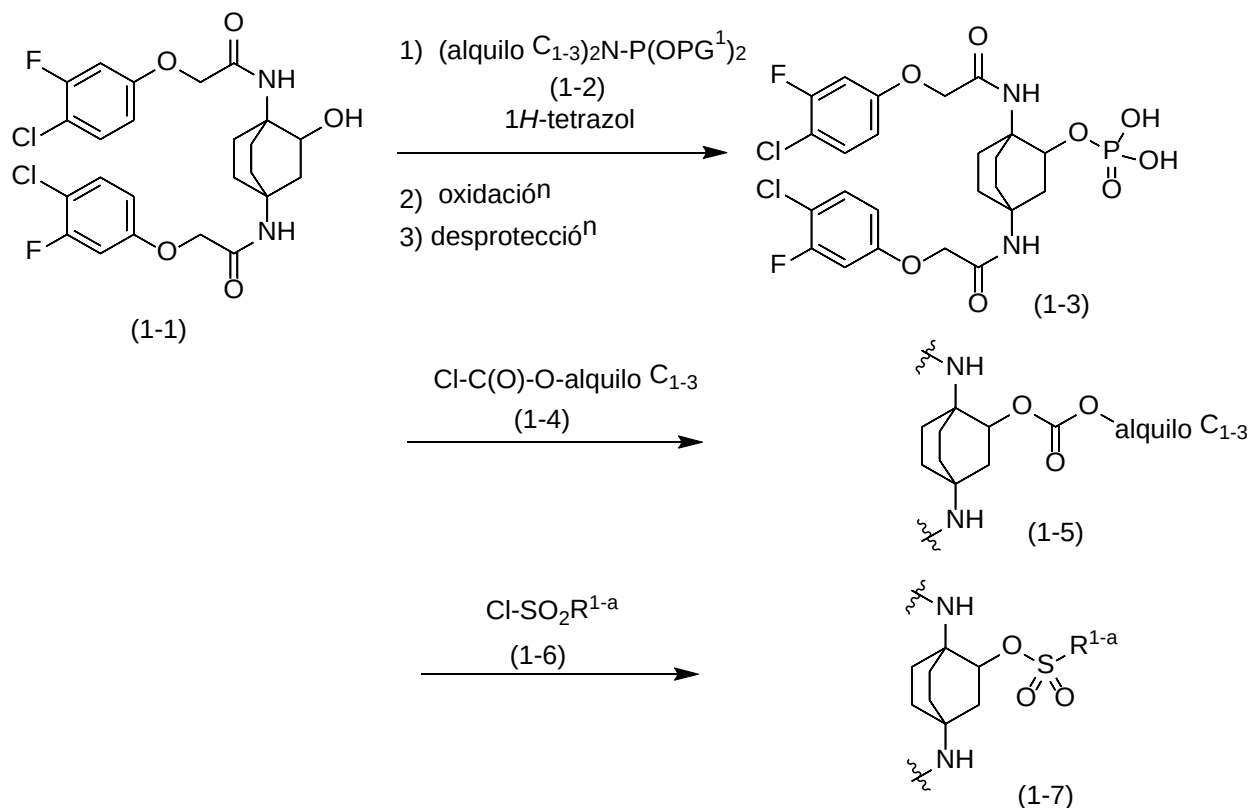
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
122		123	
124		125	
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	

Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
134		135	
136		137	
138		139	
140		141	

Métodos de preparación de compuestos de ejemplo

[0099] Los compuestos de la presente descripción se pueden comprender mejor en conexión con los siguientes esquemas y métodos de síntesis que ilustran un medio por el cual se pueden preparar los compuestos. Los compuestos de la presente descripción se pueden preparar por medio de una variedad de procedimientos sintéticos. Los procedimientos de síntesis representativos se muestran, pero sin limitación, en los Esquemas 1–5 Las variables R^1 y R^a y R^b se definen como se detalla en la presente, por ejemplo, en el Compendio.

Esquema 1: Esquema representativo para la síntesis de compuestos de ejemplo de la descripción.



[00100] Tal como se muestra en el esquema 1, los compuestos de la fórmula (1-3), la fórmula (1-5) y la fórmula (1-7) se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (1-1).

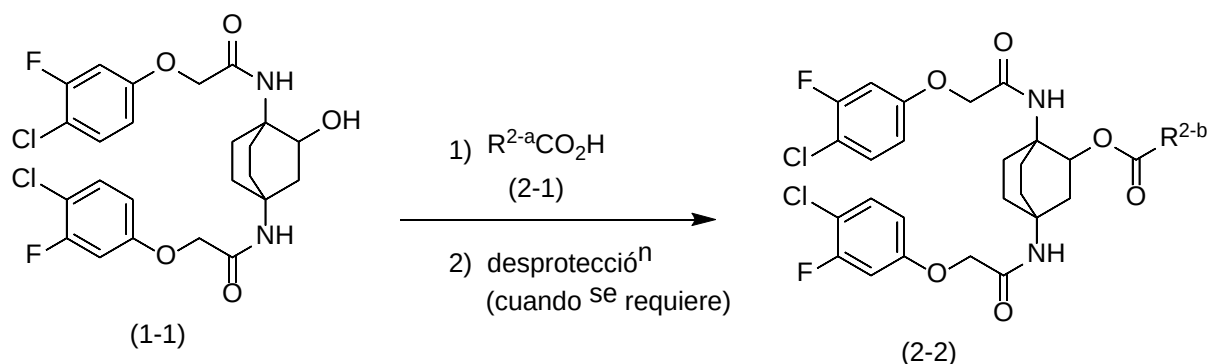
[00101] Los compuestos de la fórmula (1-1) pueden hacerse reaccionar con una fosforamidita de la fórmula (1-2), donde PG¹ es un grupo protector tal como *t*-butilo o un bencilo sustituido opcionalmente, en presencia de una solución de acetonitrilo de 1-*H*-tetrazol en un solvente calentado opcionalmente, tal como, de modo no taxativo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilacetamida o diclorometano. El tratamiento posterior con un oxidante, tal como peróxido de hidrógeno, oxida el resto de fósforo. Entonces los grupos protectores, PG¹, pueden eliminarse mediante el uso de condiciones conocidas por el experto en la técnica y dependiendo del grupo protector particular. Por ejemplo, puede eliminarse un grupo protector de bencilo mediante tratamiento por hidrogenación catalítica o tratamiento con un ácido, tal como, de modo no taxativo, ácido trifluoroacético, lo que proporciona un compuesto de la fórmula (1-3). Para un grupo protector de *t*-butilo, el tratamiento con un ácido trifluoroacético en un solvente, tal como diclorometano, también proporciona un compuesto de la fórmula (1-3). Un compuesto de

la fórmula (1-3) es representativo de los compuestos de la fórmula (I).

[00102] Los compuestos de la fórmula (1-1) pueden hacerse reaccionar con un carbonocloridato de alquilo C₁₋₃ de la fórmula (1-4) en piridina calentada opcionalmente para proporcionar compuestos de la fórmula (1-5). Los compuestos de la fórmula (1-5) son representativos de los compuestos de la fórmula (I).

[00103] Los compuestos de la fórmula (1-1) pueden hacerse reaccionar con compuestos de la fórmula (1-6), donde R^{1-a} es OH o NR^aR^b en solventes, tales como diclorometano o *N,N*-dimetilacetamida, respectivamente, para proporcionar compuestos de la fórmula (1-7). Los compuestos de la fórmula (1-7) son representativos de los compuestos de la fórmula (I).

Esquema 2: Esquema representativo para la síntesis de los ejemplos de compuestos de la descripción.

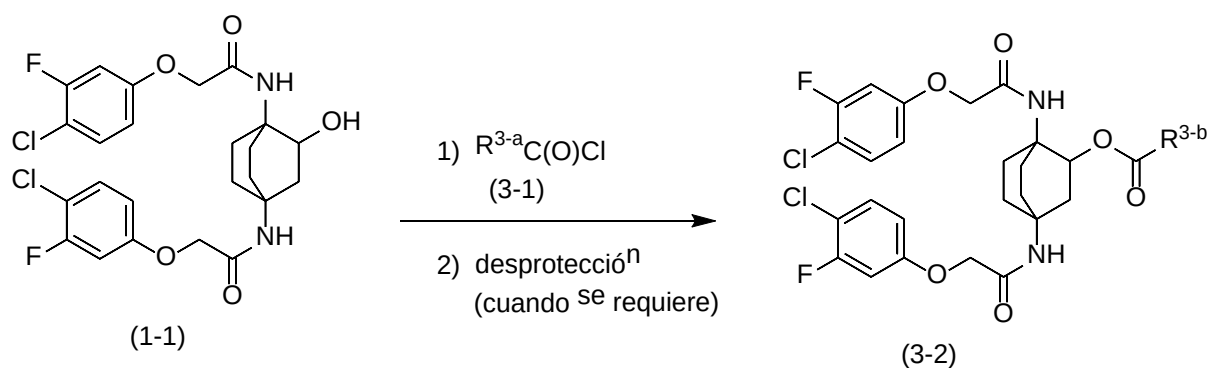


[00104] Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de la fórmula (2-2) pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula (1-1). Los compuestos de la fórmula (1-1) pueden acoplarse con ácidos carboxílicos de la fórmula (2-1), y desprotegerse posteriormente de ser necesario para eliminar grupos protectores para proporcionar compuestos de la fórmula (2-2). Los ejemplos de condiciones conocidas que generan ésteres a partir de una mezcla de un ácido carboxílico de la fórmula (2-1) y un alcohol de la fórmula (1-1) incluye, de modo no taxativo, agregar un reactivo de acoplamiento, tal como, de modo no taxativo hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio; clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y hexafluorofosfato de bis(tetrametilen)fluoroformamidinio. Los reactivos de acoplamiento pueden agregarse como un sólido, una solución o como un reactivo unido a una resina de soporte sólido. Además de los reactivos de acoplamiento, los reactivos de acoplamiento auxiliares pueden facilitar la reacción

de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento auxiliares que se utilizan a menudo en las reacciones de acoplamiento incluyen, de modo no taxativo, dimetilamino)piridina (DMAP). La reacción puede llevarse a cabo opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo en solventes, tales como, de modo no taxativo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida o diclorometano. La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o con calentamiento, y el calentamiento puede lograrse de manera convencional o con irradiación de microondas. R^{2-a} se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C_{1-4} , -alquilenos C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , -alquilenos C_{1-4} -O-alquilenos C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , -alquilenos C_{1-5} -O-P(O)(OPG¹)₂, -alquilenos C_{1-5} -P(O)(OPG¹)₂, -alquilenos C_{1-5} -fenilenos-O-P(O)(OPG¹)₂ y -heteroarilo; donde -alquilo C_{1-4} se sustituye con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -NR^aPG² y -CO₂H; y donde -alquilo C_{1-4} , -alquilenos C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , -alquilenos C_{1-4} -O-alquilenos C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , -alquilenos C_{1-5} -O-P(O)(OPG¹)₂, -alquilenos C_{1-5} -P(O)(OPG¹)₂, -alquilenos C_{1-5} -fenilenos-O-P(O)(OPG¹)₂ y -heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CO₂H, alquilo C_{1-2} (sustituido opcionalmente con uno, dos o tres flúor) y arilo. El grupo protector, PG¹, es como se definió en el esquema 1. El grupo protector, PG², es un grupo protector de amina, tal como, de modo no taxativo, *t*-butoxicarbonilo. Los grupos protectores, PG¹ y PG², pueden eliminarse mediante el uso de condiciones conocidas por el experto en la técnica y dependiendo del grupo protector particular. Por ejemplo, puede eliminarse un grupo protector de bencilo (PG¹) mediante tratamiento por hidrogenación catalítica o tratamiento con un ácido, tal como, de modo no taxativo, ácido trifluoroacético, lo que proporciona compuestos de la fórmula (2-2). Para un grupo protector de *t*-butilo (PG¹) o un grupo protector de *t*-butoxicarbonilo (PG²), el tratamiento con un ácido trifluoroacético en un solvente, tal como diclorometano, también proporciona compuestos de la fórmula (2-2). Tras el acoplamiento o el acoplamiento seguido por eliminación de grupo protector, se obtienen los compuestos de la fórmula (2-2), donde R^{2-b} es -alquilo C_{1-4} , -alquilenos C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , -alquilenos C_{1-4} -O-alquilenos C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , -alquilenos C_{1-5} -O-P(O)(OH)₂, -alquilenos C_{1-5} -P(O)(OH)₂, -alquilenos C_{1-5} -fenilenos-O-P(O)(OH)₂ y -heteroarilo; donde -alquilo C_{1-4} se sustituye con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -NHR^a y -CO₂H; y donde -alquilo C_{1-4} , -alquilenos

C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, -alquileo C₁₋₄-O-alquileo C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, -alquileo C₁₋₅-O-P(O)(OH)₂,
 -alquileo C₁₋₅-P(O)(OH)₂, -alquileo C₁₋₅-fenileno-O-P(O)(OH)₂ y -heteroarilo pueden
 sustituirse opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados
 independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CO₂H, alquilo C₁₋₂ (sustituido
 5 opcionalmente con uno, dos o tres flúor) y arilo. Los compuestos de la fórmula (2-2) son
 representativos de los compuestos de la fórmula (I).

Esquema 3: Esquema representativo para la síntesis de compuestos de ejemplo de la descripción.

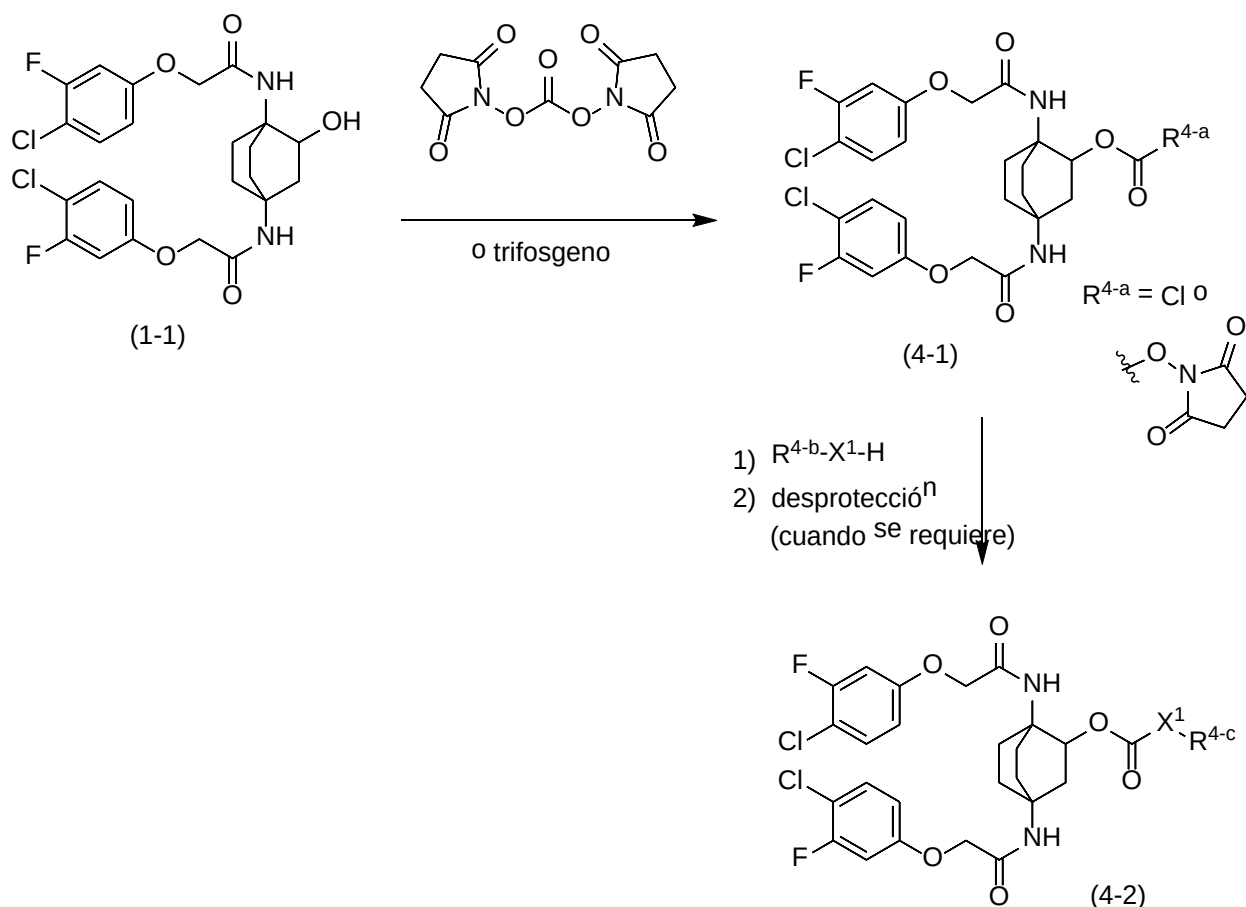


10

[00105] Tal como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de la fórmula (3-2) pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula (1-1). Los compuestos de la fórmula (1-1) pueden acoplarse con cloroformatos o cloruros ácidos de la fórmula (3-1), y desprotegerse posteriormente de ser necesario para eliminar grupos protectores para proporcionar compuestos de la fórmula (3-2). Los cloruros de ácido carboxílico pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o prepararse a partir de ácidos carboxílicos correspondientes mediante tratamiento con cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida, cloruro de tionilo, cloruro cianúrico, PCl₃ o PCl₅. Los ejemplos de condiciones que se conoce que generan ésteres y carbonatos a partir de una mezcla de cloroformatos o cloruros de ácido carboxílico de la fórmula (3-1) y un alcohol de la fórmula (1-1) incluyen, de modo no taxativo, agregar una base, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina y un reactivo de acoplamiento auxiliar opcional, tal como, de modo no taxativo, (dimetilamino)piridina (DMAP). La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo en solventes, tales como, de modo no taxativo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y diclorometano. R^{3-a} se selecciona del grupo que
 25 consiste en -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -alquileo C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, -alquileo C₁₋₄-O-alquileo

C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , -alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OH)₂, -alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OPG¹)₂, -O-alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OPG¹)₂, -alquileo C_{1-5} -P(O)(OPG¹)₂, -alquileo C_{1-5} -fenileno-O-P(O)(OPG¹)₂ y -heteroarilo, donde -alquilo C_{1-4} se sustituye con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -NR^aPG² y -CO₂H; y donde el -O-alquilo C_{1-4} , -alquileo C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , -alquileo C_{1-4} -O-alquileo C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , -alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OH)₂, -alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OPG¹)₂, -O-alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OPG¹)₂, -alquileo C_{1-5} -P(O)(OPG¹)₂, -alquileo C_{1-5} -fenileno-O-P(O)(OPG¹)₂ y heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -CO₂H, -NR^aR^b, alquilo C_{1-2} (sustituido opcionalmente con uno, dos o tres flúor) y arilo. El grupo protector, PG¹, es como se definió en el esquema 1 y el grupo protector, PG², es como se definió en el esquema 2. Los grupos protectores, PG¹ y PG², pueden eliminarse mediante el uso de condiciones conocidas por el experto en la técnica y dependiendo del grupo protector particular, como se describió en los esquemas anteriores. Tras el acoplamiento o el acoplamiento seguido de eliminación del grupo protector, se obtienen los compuestos de la fórmula (3-2), donde R^{3-b} es -alquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , -alquileo C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , -alquileo C_{1-4} -O-alquileo C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , -alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OH)₂, -O-alquileo C_{1-5} -O-P(O)(OH)₂, -alquileo C_{1-5} -P(O)(OH)₂, -alquileo C_{1-5} -fenileno-O-P(O)(OH)₂ y -heteroarilo; cada uno sustituido opcionalmente como se describió anteriormente. En algunas instancias, los ésteres o carbonatos formados mediante el acoplamiento pueden modificarse adicionalmente mediante el uso de métodos conocidos para un experto en la técnica. Los compuestos de la fórmula (3-2) son representativos de los compuestos de la fórmula (I).

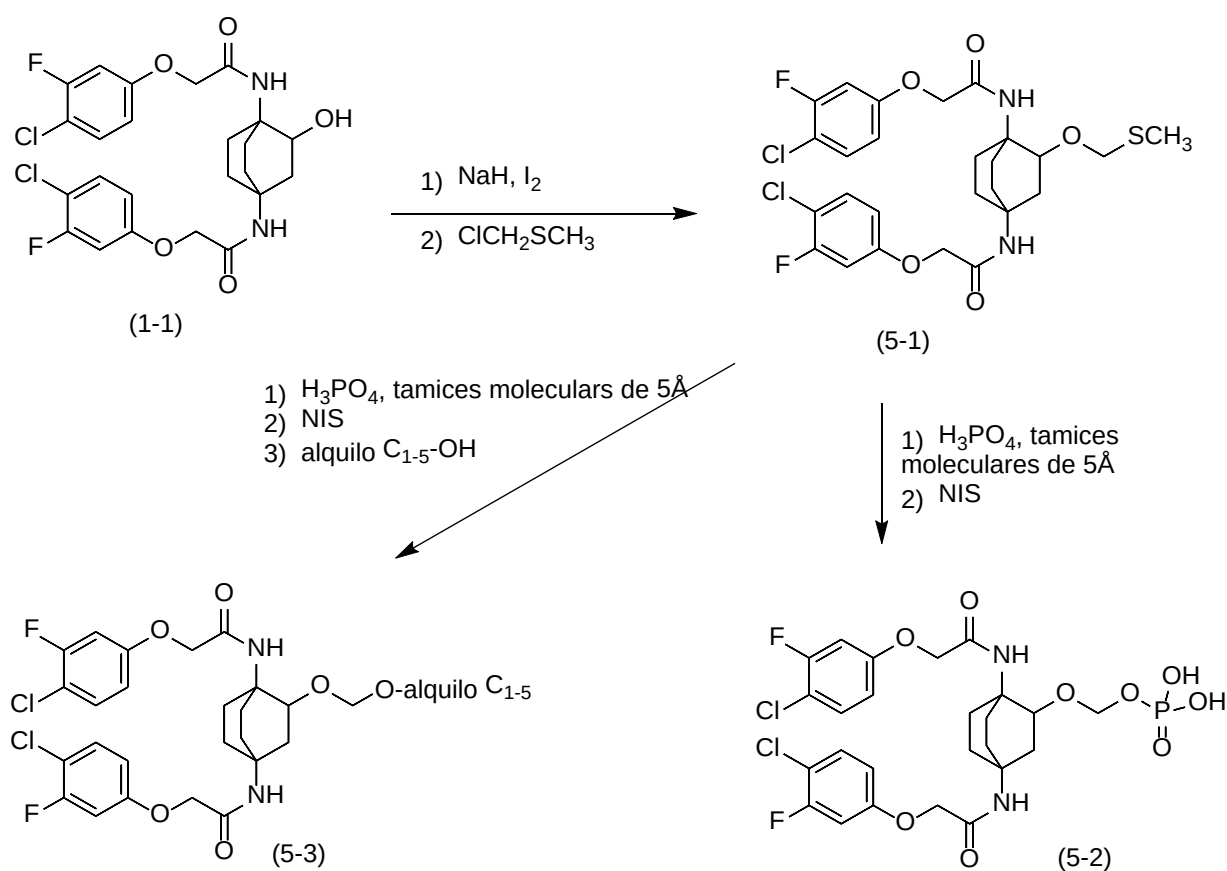
Esquema 4: Esquema representativo para la síntesis de compuestos de ejemplo de la descripción.



[00106] Tal como se muestra en el Esquema 4, los compuestos de la fórmula (4-2) pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula (1-1). Los compuestos de la fórmula (1-1) pueden hacerse reaccionar con trifosgeno o carbonato de *N,N'*-disuccinimidilo opcionalmente en piridina o una mezcla de piridina y diclorometano, para proporcionar compuestos de la fórmula (4-1). Los compuestos de la fórmula (4-1) pueden hacerse reaccionar con nucleófilos, $R^{4-b}-X^1-H$ (donde X^1 es O o NR^a y R^{4-b} es -alquilo C_{1-4} , -alquilenos $C_{1-5}-O-P(O)(OPG^1)_2$, -heteroarileno- alquilenos $C_{1-2}-O-P(O)(OPG^1)_2$, donde -alquilo C_{1-4} se sustituye mediante uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en bromo y $-CO_2H$), opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina o bicarbonato de sodio, y un reactivo de acoplamiento auxiliar opcional, tal como, de modo no taxativo, (dimetilamino)piridina (DMAP) en un solvente, tal como tetrahidrofurano o acetato de etilo. El grupo protector, PG^1 , cuando está presente, puede eliminarse mediante el uso de condiciones conocidas por el experto en la técnica y dependiendo del grupo protector particular, como se describió en el esquema 1. En algunas instancias, los

carbonatos o carbamatos formados mediante el acoplamiento pueden modificarse adicionalmente mediante el uso de métodos conocidos para un experto en la técnica. Por ejemplo, cuando R^{4-b} es un bromuro de alquilo, el bromo puede desplazarse en una reacción de sustitución nucleofílica. Los compuestos de la fórmula (4-2) son compuestos representativos de la fórmula (I), donde R^{4-c} es -alquilo C_{1-4} , -alquilenilo $C_{1-5}-O-P(O)(OH)_2$, -heteroarileno-alquilenilo $C_{1-2}-O-P(O)(OH)_2$, donde -alquilo C_{1-4} se sustituye con uno o dos $-CO_2H$. Los compuestos de la fórmula (4-2) son representativos de los compuestos de la fórmula (I).

Esquema 5: Esquema representativo para la síntesis de compuestos de ejemplo de la descripción.



[00107] Como se muestra en el esquema 5, los compuestos de la fórmula (5-2) y los compuestos de fórmula (5-3) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula (1-1). Los compuestos de la fórmula (1-1) pueden hacerse reaccionar con sulfuro de clorometil metilo en presencia de yodo y una base, tal como hidruro de sodio, en un solvente, tal como tetrahidrofurano, para proporcionar compuestos de la fórmula (5-1). Los compuestos de la

fórmula (5-1) pueden tratarse primero con H_3PO_4 sólido y tamices moleculares 5Å activados y entonces con *N*-yodosuccinimida para proporcionar un compuesto de la fórmula (5-2). De manera alternativa, los compuestos de la fórmula (5-1) pueden tratarse primero con H_3PO_4 sólido y tamices moleculares 5Å activados y entonces con *N*-yodosuccinimida seguida por un alcohol C_{1-5} para proporcionar compuestos de la fórmula (5-3). Los compuestos de la fórmula (5-2) y la fórmula (5-3) son representativos de los compuestos de la fórmula (I).

Composiciones farmacéuticas

[00108] La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, se proporciona el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz en la composición farmacéutica. En algunas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad profilácticamente eficaz.

[00109] Las composiciones farmacéuticas como se describe en la presente pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica farmacológica. En general, tales métodos preparatorios incluyen las etapas de poner el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero (el “ingrediente activo”) en asociación con un vehículo y/o uno o más de otros ingredientes accesorios, y luego, si es necesario y/o deseable, conformar y/o empaquetar el producto en una unidad de dosis única o múltiple deseada. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, empaquetarse y/o venderse a granel, en forma de una dosis unitaria única, y/o en forma de una pluralidad de dosis únicas unitarias. Como se usa en la presente, una “dosis unitaria” es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es generalmente igual a la dosificación del ingrediente activo que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de tal dosis tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de dicha dosificación.

[00110] Las cantidades relativas de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal,

solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero, del excipiente farmacéuticamente aceptable, y/o de cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéutica de la invención variarán, en función de la identidad, tamaño y/o condición del sujeto tratado y en función además de la ruta por la cual se ha de administrar la composición. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre 0,1% y 100% (peso/peso) de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero de este.

[00111] La expresión “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo, adyuvante, diluyente o vehículo no tóxicos que no destruya la actividad farmacológica del compuesto con el que está formulado. Los excipientes farmacéuticamente aceptables útiles en la fabricación de las composiciones farmacéuticas de la invención son cualquiera de los que son bien conocidos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas e incluyen diluyentes inertes, agentes dispersantes y/o granuladores, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes lubricantes y/o aceites. Los excipientes farmacéuticamente aceptables útiles en la fabricación de las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, copolímeros de bloque de polietileno–polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

[00112] Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral (lo que incluye la administración subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), mediante pulverización por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. En algunas modalidades, los compuestos o composiciones proporcionados pueden administrarse por vía intravenosa y/u oral.

[00113] El término “parenteral”, tal como se utiliza en la presente, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraocular, intravítrea,

intraarticular, intrasínovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intraperitoneal, intralesional e intracraneal. Es preferible que las composiciones se administren por vía oral, subcutánea, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o solvente no tóxicos parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión.

[00114] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable oralmente lo que incluye sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y algodón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes. En algunas modalidades, se formula una formulación oral para su liberación inmediata o para su liberación sostenida/retardada. En algunas modalidades, la composición es adecuada para su administración bucal o sublingual, que incluye los comprimidos, pastillas y pastillas sublinguales. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable también puede estar en forma microencapsulada.

[00115] Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía transdérmica, por vía tópica, formularse como barras de aplicación, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, ungüentos, pastas, jaleas, pinturas, polvos y aerosoles. Las preparaciones orales incluyen comprimidos, pastillas, polvo, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas, sellos, geles, jarabes, suspensiones, etc., adecuados para su ingestión por el paciente. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, pastillas, cápsulas, sellos,

supositorios y gránulos dispersables. Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua/propilenglicol. Las composiciones de la presente invención pueden incluir adicionalmente componentes para proporcionar una liberación sostenida y/o una comodidad. Tales componentes incluyen

5 polímeros mucomiméticos aniónicos de elevado peso molecular, polisacáridos gelificantes y sustratos portadoras de fármaco finamente divididos. Estos componentes se discuten con mayor detalle en las Patentes de Estados Unidos N.º 4.911.920; 5.403.841; 5.212.162 y 4.861.760. La totalidad del contenido de estas patentes se incorpora en la presente por referencia para todos los fines. Las composiciones de la presente invención también pueden

10 suministrarse como microesferas para su liberación lenta en el cuerpo. Por ejemplo, se pueden administrar microesferas mediante inyección intradérmica de microesferas que contienen fármacos, las cuales liberan lentamente por vía subcutánea (véase Rao, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*: 7: 623–645, 1995), como formulaciones de gel biodegradables e inyectables (véase, por ejemplo, *Gao Pharm. Res.* 12: 857–863, 1995), o, como microesferas para administración

15 oral (véase, por ejemplo, Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.*, 49: 669–674, 1997). En otra modalidad, las formulaciones de las composiciones de la presente invención pueden administrarse mediante el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o se endocitosan, es decir, empleando ligandos de receptor unidos al liposoma, que se unen a receptores de proteína de membrana de superficie de las células, resultando una endocitosis. Mediante el uso de

20 liposomas, en particular cuando la superficie del liposoma lleva ligandos de receptor específicos para las células diana, o cuando se dirige de modo preferente a un órgano específico, se puede enfocar la liberación de las composiciones de la presente invención en las células diana in vivo. (Véase, por ejemplo, Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293–306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698–708, 1995; Ostro, *J. Hosp. Pharm.* 46: 1576–1587, 1989). Las composiciones

25 de la presente invención también pueden administrarse en forma de nanopartículas.

[00116] Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse tópicamente, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos

30 fácilmente accesibles por aplicación tópica, que incluye las enfermedades del ojo, de la piel o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para

cada una de estas áreas u órganos.

[00117] En algunas modalidades, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es frecuentemente deseable ralentizar la absorción del fármaco por inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de la absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de sus cristales y de su forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleaginoso.

[00118] Aunque las descripciones de composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente están principalmente orientadas a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para su administración a seres humanos, el experto entenderá que tales composiciones son generalmente adecuadas para su administración a animales de todo tipo. La modificación de composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración a seres humanos con el fin de hacer que las composiciones sean adecuadas para la administración a diversos animales es bien comprendida, y el farmacólogo veterinario con la pericia habitual puede diseñar y/o dicha modificación con una experimentación ordinaria.

[00119] Los compuestos aquí proporcionados, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster o N-óxido o estereoisómero, farmacéuticamente aceptable de los mismos, se formulan típicamente en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en una forma de dosificación unitaria, para facilitar la administración y uniformidad de dosificación. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de las composiciones de la presente invención será decidido por el médico a cargo dentro de los alcances del sano criterio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz para cualquier sujeto u organismo en particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la enfermedad que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del ingrediente activo específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto; el momento de la administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del ingrediente activo específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentemente con el ingrediente activo específico empleado; y factores similares bien conocidos en la medicina.

[00120] La cantidad exacta de un compuesto requerido para conseguir una cantidad eficaz variará de un sujeto a otro, en función de por ejemplo, de la especie, edad y estado general de un sujeto, gravedad de los efectos secundarios o trastorno, identidad del o de los compuestos particulares, modo de administración, y similares. La dosis deseada puede administrarse tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, una cada dos días, cada tercer día, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro semanas. En determinadas modalidades, la dosificación deseada puede administrarse usando administraciones múltiples (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o más administraciones).

[00121] En determinadas modalidades, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o de una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo para su administración una o más veces al día puede comprender de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 5.000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 4.000 mg, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 2.000 mg, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de un compuesto por forma de dosificación unitaria.

[00122] En determinadas modalidades, un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, -N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, puede estar presente a niveles de dosificación suficientes para proporcionar de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1.000 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente

50 mg/kg, del peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

[00123] Se comprenderá que los intervalos de dosis descritos en la presente proporcionan una orientación para la administración de las composiciones farmacéuticas proporcionadas a un adulto. La cantidad a administrar a, por ejemplo, un niño o un adolescente, puede ser determinada por un médico o un experto, y puede ser inferior o igual a la administrada a un adulto.

[00124] También se comprenderá que un compuesto o composición, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo descritos en la presente, puede administrarse en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales. Los compuestos o composiciones se pueden administrar en combinación con agentes farmacéuticos adicionales que mejoren su biodisponibilidad, reduzcan y/o modifiquen su metabolismo, inhiban su excreción y/o modifiquen su distribución dentro del cuerpo. También se comprenderá que la terapia empleada puede lograr un efecto deseado para el mismo trastorno, y/o puede lograr efectos diferentes.

[00125] El compuesto o composición pueden administrarse simultáneamente con, antes o después de, uno o más agentes farmacéuticos adicionales, que pueden ser útiles como, por ejemplo, terapias de combinación. Los agentes farmacéuticos incluyen agentes terapéuticamente activos. Los agentes farmacéuticos también incluyen agentes profilácticamente activos. Cada agente farmacéutico adicional se puede administrar a una dosis y/o de acuerdo con un programa de tiempo determinado para dicho agente farmacéutico. Los agentes farmacéuticos adicionales también se pueden administrar conjuntamente entre sí y/o junto con el compuesto o composición descritos en la presente en una dosis única o pueden administrarse por separado en diferentes dosis. La combinación particular a emplear en un régimen tendrá en cuenta la compatibilidad del compuesto de la invención con los agentes farmacéuticos adicionales y/o con el efecto terapéutico y/o deseado que se han de obtener. En general, se espera que los agentes farmacéuticos adicionales utilizados en combinación se utilicen a niveles que no excedan los niveles en los que se utilizan individualmente. En algunas modalidades, los niveles utilizados en combinación serán inferiores a los utilizados individualmente.

[00126] Los ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales incluyen sin limitación, agentes antiproliferativos, agentes anticáncer, agentes antidiabetes, agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores y agentes aliviadores del dolor. Los agentes farmacéuticos incluyen pequeñas moléculas orgánicas tales como compuestos de fármacos (por ejemplo, compuestos
5 aprobados por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos según lo dispuesto en el Código de Regulaciones Federales (CFR por sus siglas en inglés)), péptidos, proteínas, carbohidratos, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos o proteínas sintéticos, moléculas pequeñas ligadas a proteínas, glicoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADNs, ARNs, nucleótidos,
10 nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas y células.

[00127] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención incluyen composiciones en las que el ingrediente activo (por ejemplo, los compuestos descritos en la presente, incluidas las modalidades y ejemplos) está contenido en una cantidad
15 terapéuticamente eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para lograr el propósito previsto. La cantidad eficaz total eficaz para una aplicación en particular dependerá, entre otras cosas, de la condición que se esté tratando. Cuando se administran en métodos para tratar una enfermedad, tales composiciones contendrán una cantidad de ingrediente activo eficaz para lograr el resultado deseado, por ejemplo, la modulación de la actividad de una molécula diana
20 (por ejemplo, eIF2B, eIF2 o componente de la vía de transducción de señales eIF2 α o componente de la vía de eIF2 α fosforilado o de la vía de ISR), y/o reducir, eliminar o retardar la progresión de los síntomas de la enfermedad (por ejemplo, síntomas de cáncer, enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica o una enfermedad o trastorno asociados con
25 la función deteriorada de eIF2B, eIF2 α o de un componente de la vía de eIF2 o de vía de ISR). La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención se halla perfectamente dentro de las capacidades de los expertos, especialmente a la luz de la descripción detallada de la presente invención.

[00128] La dosis y la frecuencia (dosis única o múltiple) administradas a un mamífero
30 pueden variar en función de una variedad de factores, por ejemplo, de si el mamífero sufre de otra enfermedad, y de la vía de administración; tamaño, edad, sexo, salud, peso corporal, índice

de masa corporal y dieta del receptor; la naturaleza y amplitud de los síntomas de la enfermedad que se está tratando (por ejemplo, un síntoma de cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica o una enfermedad o trastorno asociado con el deterioro de la función de eIF2B, eIF2 α o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR), tipo de tratamiento concurrente, complicaciones causadas por la enfermedad que se está tratando u otros problemas relacionados con la salud. Pueden usar otros regímenes o agentes terapéuticos junto con los métodos y compuestos de la invención de los solicitantes. El ajuste y la manipulación de dosis establecidas (por ejemplo, frecuencia y duración) se hallan perfectamente dentro de la capacidad de las personas expertas.

[00129] Para cualquier compuesto descrito en la presente, la cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Las concentraciones diana serán aquellas concentraciones del/de los compuesto/s activo/s que son capaces de obtener los resultados descritos en la presente, medidos usando los métodos descritos en la presente o conocidos en la técnica.

[00130] Como es bien conocido en la técnica, las cantidades terapéuticamente eficaces para uso en seres humanos también se pueden determinar a partir de modelos animales. Por ejemplo, una dosis para seres humanos puede formularse para conseguir una concentración que se ha encontrado ser eficaz en animales. La dosificación en seres humanos puede ajustarse controlando la efectividad de los compuestos y ajustando la dosis hacia arriba o hacia abajo, como se ha descrito anteriormente. El ajuste de la dosis para conseguir la máxima eficacia en seres humanos basándose en los métodos descritos anteriormente y en otros métodos se halla perfectamente dentro de las capacidades del especialista en la técnica.

[00131] Las dosis se pueden variar en función de los requerimientos del paciente y del compuesto que se emplea. La dosis administrada a un paciente, en el contexto de la presente invención, debería ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente a lo largo del tiempo. La magnitud de la dosis también estará determinada por la existencia, naturaleza y amplitud de cualquier efecto secundario adverso. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la habilidad del médico. En términos generales, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosificación se incrementa en

pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias del caso. Las cantidades de dosificación y los intervalos se pueden ajustar individualmente de manera de proporcionar niveles del compuesto administrado eficaz para la indicación clínica particular que se está tratando. Esto proporcionará un régimen terapéutico que será acorde con la gravedad del estado de enfermedad del individuo.

[00132] Utilizando las enseñanzas proporcionadas en la presente, puede planificarse un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico eficaz que no cause una toxicidad sustancial y que a pesar de ello sea eficaz para tratar los síntomas clínicos demostrados por el paciente en particular. Esta planificación debería incluir la elección cuidadosa del compuesto activo considerando factores tales como la potencia del compuesto, su biodisponibilidad relativa, el peso corporal del paciente, la presencia y la gravedad de efectos secundarios adversos, el modo de administración preferido y el perfil de toxicidad del agente seleccionado.

[00133] También se incluyen en la invención kits (por ejemplo, envases farmacéuticos). Los kits de la invención pueden ser útiles para prevenir y/o tratar una enfermedad (por ejemplo, cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica u otra enfermedad o afección descrita en la presente).

[00134] Los kits proporcionados pueden comprender una composición o compuesto farmacéutico de la invención y un contenedor (por ejemplo, un frasco, una ampolla, una botella, una jeringa y/o envase dispensador u otro contenedor adecuado). En algunas modalidades, los kits proporcionados pueden incluir opcionalmente además un segundo contenedor que comprende un excipiente farmacéutico para la dilución o suspensión de una composición o compuesto farmacéutico de la invención. En algunas modalidades, la composición o compuesto farmacéuticos de la invención proporcionados en el contenedor y el segundo contenedor se combinan para formar una forma de dosificación unitaria.

[00135] Por lo tanto, en un aspecto, se proporcionan kits que incluyen un primer contenedor que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En determinadas modalidades, los kits son útiles para prevenir y/o tratar una enfermedad proliferativa en un sujeto. En determinadas modalidades, los kits incluyen además instrucciones para administrar un compuesto de la fórmula (I) o una sal,

cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, a un sujeto para prevenir y/o tratar una enfermedad descrita en la presente.

5 Métodos de tratamiento

[00136] La presente invención presenta compuestos, composiciones y métodos que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, los compuestos, composiciones y métodos se usan en la prevención o tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición. Los ejemplos de enfermedades, trastornos o condiciones incluyen sin limitación, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, un cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, una infección viral, una enfermedad cutánea, una enfermedad fibrótica, una enfermedad de hemoglobina, una enfermedad renal, una condición de pérdida de la audición, una enfermedad ocular, una enfermedad con mutaciones que lleva a la inducción de UPR, una infección de malaria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica o una enfermedad mitocondrial.

[00137] En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o condición está relacionada con (o es causada por) la modulación de (por ejemplo, una disminución en) la actividad o nivel de eIF2B, de la actividad o nivel de eIF2 α , o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR. En algunas modalidades, la enfermedad, el trastorno o la condición está relacionada con la modulación de una vía de señalización relacionada con un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR (por ejemplo, la fosforilación de un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR). En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o condición está relacionada con (por ejemplo, es causada por) neurodegeneración. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o condición está relacionada con (por ejemplo, es causada por) la muerte o disfunción de células neurales. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o condición está relacionada con (por ejemplo, es causada por) la muerte o disfunción de las células gliales. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o condición está relacionada con (por ejemplo, es causada por) un aumento en el nivel o actividad de eIF2B, eIF2 α o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR. En algunas modalidades, la enfermedad, el trastorno o la condición están relacionados (por ejemplo, causados por) una reducción del nivel o la actividad

de eIF2B, eIF2 α o un componente de la vía de eIF2 o la vía de ISR.

[00138] En algunas modalidades, la enfermedad puede ser causada por una mutación en un gen o en la secuencia de una proteína relacionada con un miembro de la vía de eIF2 (por ejemplo, eIF2B, eIF2 α u otro componente). Los ejemplos de mutaciones incluyen una mutación de aminoácidos en las subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. En algunas modalidades, una mutación de aminoácidos (por ejemplo, una sustitución, adición o delección de aminoácidos) en una proteína particular que puede dar lugar a un cambio estructural, por ejemplo, un cambio conformacional o estérico, que afecta la función de la proteína. Por ejemplo, en algunas modalidades, se pueden mutar los aminoácidos en y alrededor del sitio activo o cerca de un sitio de unión (por ejemplo, un sitio de fosforilación, un sitio de unión a una molécula pequeña o un sitio de unión a la proteína) de manera que la actividad de la proteína se ve afectada. En algunos casos, la mutación de aminoácidos (por ejemplo, una sustitución, adición o delección de aminoácidos) puede ser conservadora y es posible que no afecte sustancialmente la estructura o función de una proteína. Por ejemplo, en determinados, la sustitución de un residuo de serina por un residuo de treonina puede no afectar significativamente la función de una proteína. En otros casos, la mutación de aminoácidos puede ser más drástica, tal como la sustitución de un aminoácido cargado (por ejemplo, ácido aspártico o lisina) con un aminoácido grande, no polar (por ejemplo, fenilalanina o triptófano) y por lo tanto puede tener un impacto sustancial en la función de la proteína. La naturaleza de las mutaciones que afectan a la estructura de la función de un gen o proteína puede identificarse fácilmente usando técnicas de secuenciación estándar, por ejemplo, técnicas de secuenciación profunda, que son bien conocidas en la técnica. En algunas modalidades, una mutación en un miembro de la vía de eIF2 puede afectar a la unión o la actividad de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo y por lo tanto modular el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o condición, particulares, o un síntoma del mismo.

[00139] En algunas modalidades, una proteína eIF2 puede comprender una mutación de aminoácido (por ejemplo, una sustitución, adición o delección de aminoácidos) en una alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, o valina. En algunas modalidades, una proteína eIF2 puede comprender una sustitución de

aminoácidos en una alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina. En algunas modalidades, una proteína eIF2 puede comprender una adición de aminoácidos en una alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina. En algunas modalidades, una proteína eIF2 puede comprender una delección de aminoácidos en una alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina.

10 **[00140]** En algunas modalidades, la proteína eIF2 puede comprender una mutación de aminoácido (por ejemplo, una sustitución, adición o delección de aminoácidos) en una alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, Isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina en las subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. En algunas modalidades, la proteína eIF2 puede comprender una sustitución de aminoácidos en una alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina en las subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. En algunas modalidades, la proteína eIF2 puede comprender una adición de aminoácidos en una alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina en las subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. En algunas modalidades, la proteína eIF2 puede comprender una delección de aminoácidos en una alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina en las subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Ejemplos de mutaciones incluyen V183F (subunidad eIF2B1), H341Q (eIF2B3), I346T (eIF2B3), R483W (eIF2B4), R113H (eIF2B5) y R195H (eIF2B5).

25 **[00141]** En algunas modalidades, una mutación de aminoácido (por ejemplo, una sustitución, adición o delección de aminoácidos) en un miembro de la vía de eIF2 (por ejemplo, una subunidad de proteína eIF2B) puede afectar la unión o la actividad con un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero

farmacéuticamente aceptable del mismo y, de este modo, modular el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición particular, o un síntoma del mismo.

Enfermedad neurodegenerativa

- 5 **[00142]** En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una enfermedad neurodegenerativa. Tal como se utiliza en la presente, la expresión “enfermedad neurodegenerativa” se refiere a una enfermedad o condición en la que la función del sistema nervioso del sujeto se deteriora. Los ejemplos de una enfermedad
- 10 neurodegenerativa que puede tratarse con un compuesto, una composición farmacéutica o un método descritos en la presente invención incluyen la enfermedad de Alexander, enfermedad de Alper, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), telangiectasia de ataxia, enfermedad de Batten (también conocida como enfermedad de Spielmeyer–Vogt–Sjögren–Batten), encefalopatía espongiforme bovina (BSE), la enfermedad de Canavan, el
- 15 síndrome de Cockayne, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Creutzfeldt–Jakob, distonía, la demencia frontotemporal (FTD), síndrome de Gerstmann–Straussler–Scheinker, enfermedad de Huntington, demencia asociada al VIH, enfermedad de Kennedy, enfermedad de Krabbe, kuru, demencia de cuerpos de Lewy, enfermedad de Machado–Joseph (ataxia espinocerebelosa tipo 3), atrofia del sistema múltiple, proteinopatía multisistémica, narcolepsia,
- 20 neuroborreliosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pelizaeus–Merzbacher, enfermedad de Pick, esclerosis lateral primaria, enfermedades priónicas, enfermedad de Refsum, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schilder, degeneración subaguda combinada de médula espinal secundaria a anemia perniciosa, esquizofrenia, ataxia espinocerebelar (múltiples tipos con características variables, por ejemplo, ataxia espinocerebelar de tipo 2 o
- 25 ataxia espinocerebelar de tipo 8), muscular atrofia espinal, enfermedad de Steele–Richardson–Olszewsky, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, adrenoleucodistrofia, adrenoleucodistrofia ligada a X, adrenoleucodistrofia cerebral, enfermedad de Pelizaeus–Merzbacher, enfermedad de Krabbe, leucodistrofia debida a la mutación en el gen DARS2 (a veces conocida como leucoencefalopatía con afectación del tronco cerebral y la médula espinal
- 30 y elevación de lactato (LBSL), trastornos del espectro relacionado con DARS2 o Tabes dorsal.
- [00143]** En algunas modalidades, la enfermedad neurodegenerativa comprende la

enfermedad de la desaparición de materia blanca, la ataxia de la infancia con hipomielinización del SNC, una leucodistrofia, una leucoencefalopatía, una enfermedad hipomielinizante o desmielinizante, un síndrome de discapacidad intelectual (síndrome de X frágil), enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Creutzfeldt–Jakob, demencia frontotemporal (FTD), enfermedad de Gerstmann–Straussler–Scheinker, enfermedad de Huntington, demencia (por ejemplo, demencia asociada al VIH o demencia de cuerpos de Lewy), kuru, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson o una enfermedad priónica.

[00144] En algunas modalidades, la enfermedad neurodegenerativa comprende la enfermedad de la materia blanca evanescente, la ataxia de la infancia con hipomielinización del SNC, una leucodistrofia, una leucoencefalopatía, una enfermedad hipomielinizante o desmielinizante o un síndrome de discapacidad intelectual (por ejemplo, síndrome de X frágil).

[00145] En algunas modalidades, la enfermedad neurodegenerativa comprende una enfermedad psiquiátrica como la agorafobia, la enfermedad de Alzheimer, la anorexia nerviosa, la amnesia, el trastorno de ansiedad, el trastorno por déficit de atención, el trastorno bipolar, el trastorno dismórfico corporal, la bulimia nerviosa, claustrofobia, la depresión, el delirio, alucinaciones, síndrome de Diógenes, dispraxia, insomnio, síndrome de Munchausen, narcolepsia, trastorno narcicístico de la personalidad, trastorno obsesivo–compulsivo, psicosis, trastorno fóbico, esquizofrenia, trastorno afectivo estacional, trastorno de la personalidad esquizoide, sonambulismo, fobia social, abuso de sustancias, discinesia tardía, síndrome de Tourette o tricotilomanía.

[00146] En algunas modalidades, se usa el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N–óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar la enfermedad de la materia blanca evanescente. Los ejemplos de métodos para el tratamiento de enfermedad de la materia blanca evanescente incluyen sin limitación, reducir o eliminar un síntoma de la enfermedad de la materia blanca evanescente, reducir la pérdida de materia blanca, reducir la pérdida de mielina, aumentar la cantidad de mielina o aumentar la cantidad de materia blanca en un sujeto.

[00147] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N–óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se usan para tratar la ataxia de la infancia con hipomielinización del SNC. Los ejemplos de métodos para tratar la ataxia de la infancia con hipomielinización del SNC incluyen sin limitación,

reducir o eliminar un síntoma de ataxia de la infancia con hipomielinización del SNC, aumentar el nivel de mielina o disminuir la pérdida de mielina en un sujeto.

[00148] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, *N*--óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar un síndrome de discapacidad intelectual (por ejemplo, síndrome del cromosoma X frágil). Los ejemplos de métodos para tratar un síndrome de discapacidad intelectual incluyen sin limitación, reducir o eliminar un síntoma de un síndrome de discapacidad intelectual.

[00149] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, *N*--óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar la neurodegeneración. Los ejemplos de métodos para el tratamiento de la neurodegeneración incluyen sin limitación, mejorar el bienestar mental, aumentar la función mental, disminuir la disminución de la función mental, disminuir la demencia, retrasar el inicio de la demencia, mejorar las habilidades cognitivas, disminuir la pérdida de habilidades cognitivas, mejorar la memoria, disminuir la degradación de la memoria, o prolongar la supervivencia.

[00150] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, *N*--óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una leucoencefalopatía o enfermedad desmielinizante. Los ejemplos de leucoencefalopatías incluyen sin limitación, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, leucoencefalopatía tóxica, leucoencefalopatía con desaparición de materia blanca, la leucoencefalopatía con esferoides neuroaxonales, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, leucoencefalopatía hipertensiva, leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales, trastorno de Charcot–Marie–Tooth y enfermedad de Devic. Una leucoencefalopatía puede comprender una enfermedad desmielinizante, que puede ser heredada o adquirida. En algunas modalidades, una enfermedad desmielinizante adquirida puede ser una enfermedad desmielinizante inflamatoria (por ejemplo, una enfermedad desmielinizante inflamatoria infecciosa o una enfermedad desmielinizante inflamatoria no infecciosa), una enfermedad desmielinizante tóxica, una enfermedad desmielinizante metabólica, una enfermedad desmielinizante hipóxica, una enfermedad desmielinizante inflamatoria, una enfermedad desmielinizante traumática, o una enfermedad desmielinizante

isquémica (por ejemplo, enfermedad de Binswanger). Los ejemplos de métodos para tratar una leucoencefalopatía o enfermedad desmielinizante incluyen sin limitación, reducir o eliminar un síntoma de una leucoencefalopatía o enfermedad desmielinizante, reducir la pérdida de mielina, aumentar la cantidad de mielina, reducir la pérdida de materia blanca en un sujeto, o aumentar la cantidad de materia blanca en un sujeto.

[00151] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para tratar una lesión traumática o una lesión inducida por toxina en el sistema nervioso (por ejemplo, el cerebro). Los ejemplos de lesiones cerebrales traumáticas incluyen sin limitación; absceso cerebral, conmoción cerebral, isquemia, sangrado cerebral, fractura craneal, lesión axonal difusa, síndrome bloqueado o lesión relacionada con una fuerza traumática o con un golpe al sistema nervioso o al cerebro que causa daño a un órgano o tejido. Los ejemplos de lesiones cerebrales inducidas por toxina incluyen sin limitación, la encefalopatía tóxica, meningitis (por ejemplo, meningitis bacteriana o meningitis viral), meningoencefalitis, encefalitis (por ejemplo, encefalitis japonesa, encefalitis equina oriental, encefalitis del Nilo Occidental), síndrome de Guillan Barré (por ejemplo, arsénico, plomo, tolueno, etanol, manganeso, fluoruro, diclorodifeniltricloroetano (DDT), diclorodifenildicloroetileno (DDE), tetracloroetileno, éter difenílico polibromado, un plaguicida, un inhibidor del canal de sodio, un inhibidor del canal de cloruro, un inhibidor del canal de calcio o un inhibidor de la barrera hematoencefálica).

[00152] En otras modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para mejorar la memoria en un sujeto. Se ha demostrado que la inducción de memoria está facilitada por la disminución y alteración de la fosforilación de eIF2 α . Los reguladores de la traducción, tales como los compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I)), podrían servir como agentes terapéuticos que mejoran la memoria en los trastornos humanos asociados con la pérdida de memoria tales como la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurológicos que activan la UPR o ISR en las neuronas y que por lo tanto, podrían tener efectos negativos sobre la consolidación de la memoria tales como la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y enfermedades priónicas. Además, una mutación en eIF2 γ que interrumpe la discapacidad

intelectual ligada a la integridad del complejo (síndrome de discapacidad intelectual o ID) a la iniciación de la traducción alterada en los seres humanos. Por lo tanto, dos enfermedades con deterioro de la función eIF2, ID y VWM, muestran distintos fenotipos, pero ambos afectan principalmente al cerebro y perjudican el aprendizaje. En algunas modalidades, la enfermedad o condición consiste en una memoria insatisfactoria (por ejemplo, memoria de trabajo, memoria a largo plazo, memoria a corto plazo o consolidación de la memoria).

[00153] Y en otras modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en un método para mejorar la memoria en un sujeto (por ejemplo, memoria de trabajo, memoria a largo plazo, memoria a corto plazo, memoria a largo plazo o consolidación de la memoria). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el sujeto es un mamífero no humano. En algunas modalidades, el sujeto es un animal domesticado. En algunas modalidades, el sujeto es un perro. En algunas modalidades, el sujeto es un ave. En algunas modalidades, el sujeto es un caballo. En algunas modalidades, el paciente es un bovino. En algunas modalidades, el sujeto es un primate.

Cáncer

[00154] En algunas modalidades, se usa un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III) para tratar el cáncer. Como se usa en la presente, el término “cáncer” se refiere a cánceres humanos y carcinomas, sarcomas, adenocarcinomas (por ejemplo, adenocarcinomas papilares), linfomas, leucemias, melanomas, etc., que incluye cánceres sólidos y linfoides, cáncer de riñón, mama, pulmón, vejiga, colon, ovario, próstata,– páncreas, estómago, cerebro, cabeza y cuello, piel, uterino, testicular, glioma, esófago, cáncer de hígado, que incluye hepatocarcinoma, linfoma, que incluye linfoma linfoblástico agudo B, linfomas no Hodgkin (por ejemplo, linfomas de Burkitt, de células pequeñas y de células grandes), linfoma de Hodgkin, leucemia (lo que incluye AML, ALL y LMC) y/o mieloma múltiple. En algunos casos más, el término “cáncer” se refiere un cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de ovario epitelial, leucemia, linfoma, melanoma, cáncer de páncreas, sarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, cáncer de cáncer de vías biliares, cáncer de glándulas suprarrenales, cáncer de glándulas salivales, cáncer de bronquios, cáncer oral, cáncer de la cavidad oral o de la faringe, cáncer de laringe, cáncer renal, cánceres ginecológicos, cáncer cerebral, cáncer del

sistema nervioso central, cáncer del sistema nervioso periférico, cáncer de los tejidos hematológicos, cáncer del intestino delgado o del apéndice,, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, mieloma, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, cáncer metastásico o carcinoma.

- 5 **[00155]** Tal como se utiliza en la presente, el término “cáncer” se refiere a todos los tipos de cáncer, neoplasia o tumores malignos encontrados en mamíferos, incluyendo leucemia, linfoma, carcinomas y sarcomas. Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionado aquí incluyen linfoma, linfoma de linfocitos B, enfermedad de cadena pesada, enfermedad de cadena alfa, enfermedad de
- 10 cadena gamma, enfermedad de cadena mu, macroglobulinemia de Waldenstrom, gammapatía monoclonal benigna, sarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, tumor cerebral, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, mieloma, cáncer de tiroides, leucemia, cáncer de próstata, cáncer de mama (por ejemplo, ER positivo, ER negativo, resistente a la quimioterapia, resistente a la herceptina,
- 15 HER2 positivo, resistente a la doxorrubicina, resistente al tamoxifeno, carcinoma ductal, carcinoma lobular, primario, metastásico), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de pulmón de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de pulmón de células grandes, carcinoma de pulmón de células pequeñas,
- 20 carcinoide, sarcoma), glioblastoma multiforme, neuroma acústico, retinoblastoma, astrocitoma, craneofaringioma, hemangioblastoma, pinealoma, ependimoma, oligodendroglioma, menangioma, glioma o melanoma. Los ejemplos adicionales incluyen cáncer de tiroides, del sistema endocrino, cerebro, mama, cuello uterino, colon, cabeza y cuello, hígado, riñón, pulmón, pulmón no de células pequeñas, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero o
- 25 meduloblastoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, amiloidosis inmunoquística, cáncer de ovario, rhabdomyosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores cerebrales primarios, cáncer, insulinoma pancreático maligno, carcinoide maligno, cáncer de vejiga urinaria, lesiones cutáneas premalignas, cáncer testicular, linfomas, cáncer tiroideo,
- 30 neuroblastoma, cáncer esofágico, cáncer del tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer endometrial, cáncer cortical adrenal, neoplasias del páncreas endocrino o exocrino,

cáncer medular de tiroides, carcinoma medular de tiroides, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides papilar, carcinoma hepatocelular, enfermedad de Paget del pezón, tumores de Phyllodes, carcinoma lobular, carcinoma ductal, cáncer de las células estrelladas pancreáticas, cáncer de las células estrelladas hepáticas, o cáncer de próstata.

- 5 **[00156]** El término “leucemia” se refiere en términos amplios a enfermedades progresivas y malignas de los órganos formadores de sangre y por lo general se caracteriza por una proliferación y desarrollo distorsionados de leucocitos y de sus precursores en la sangre y en la médula ósea. La leucemia generalmente se clasifica clínicamente sobre la base de (1) la duración y el carácter de la enfermedad: aguda o crónica; (2) el tipo de célula involucrada;
- 10 mieloide (mielógena), linfoide (linfogénica) o monocítica; y (3) el aumento o el no aumento del número de células anormales en la sangre – leucémica o aleucémica (subleucémica). Los ejemplos de leucemias que pueden ser tratadas con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionado en la presente incluyen, por ejemplo, leucemia crónica, la leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B,
- 15 leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crónica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células T adultas, leucemia aleucémica, leucemia basófila, leucemia de células blásticas, leucemia bovina, leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia cutánea, leucemia embrionaria, leucemia eosinofílica, eritroleucemia, leucemia de Gross, leucemia de células pilosas, leucemia hemoblástica,
- 20 leucemia hemocitoblástica, leucemia histiocítica, leucemia de células madre, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopénica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia linfocítica, leucemia linfoide, leucemia de linfosarcoma, leucemia de mastocitos, leucemia de megacariocitos, leucemia micromielobulosa, leucemia monocítica, leucemia de mieloblastos, leucemia mielocítica, leucemia mieloide granulocítica, leucemia
- 25 mielomonocítica, leucemia de Naegeli, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiple, leucemia plasmocítica, policitemia vera, leucemia promielocítica, leucemia de células de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células madre, leucemia subleucémica o leucemia celular indiferenciada.

- [00157]** El término “sarcoma” se refiere en términos generales a un tumor que está
- 30 constituido por una sustancia similar al tejido conjuntivo embrionario y que está compuesto generalmente de células estrechamente empaquetadas incrustadas en una sustancia fibrilar u

homogénea. Los sarcomas que pueden tratarse con un compuesto, una composición farmacéutica o un método proporcionados en la presente invención incluyen un condrosarcoma, fibrosarcoma, leiomiosarcoma, linfosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, melanosarcoma, mixosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Abemethy, sarcoma adiposa, liposarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma ameloblástico, sarcoma botrioide, sarcoma de cloroma, carcinoma de chorio, sarcoma embrionario, sarcoma de tumor de Wilms, sarcoma de endometrio, endoteliosarcoma, sarcoma de estroma, sarcoma de Ewing, sarcoma de Ewing, sarcoma de sarcoma, sarcoma fascial, sarcoma fibroblástico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágico pigmentado múltiple idiopático, sarcoma inmunoblástico de células B, linfoma, sarcoma inmunoblástico de células T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma de células de Kupffer, angiosarcoma, leucosarcoma, sarcoma de mesenquimoma maligno, sarcoma osteogénico, sarcoma parosteal, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, Sarcoma serocístico, sarcoma sinovial o sarcoma telangiectal.

[00158] El término “melanoma” se refiere a un tumor que surge del sistema melanocítico de la piel y de otros órganos. Los melanomas que pueden tratarse con un compuesto, una composición farmacéutica o un método proporcionados en la presente incluyen, por ejemplo, el melanoma acral–lentiginoso, melanoma amelanótico, melanoma juvenil benigno, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma de Harding–Passey, melanoma juvenil, melanoma lentigo maligno, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungal, o melanoma de extensión superficial.

[00159] El término “carcinoma” se refiere a un nuevo crecimiento maligno formado por células epiteliales que tienden a infiltrarse en los tejidos circundantes y dan lugar a metástasis. Los carcinomas ejemplares que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionado en la presente incluyen, por ejemplo, carcinoma medular de tiroides, carcinoma medular de tiroides familiar, carcinoma acinoso, carcinoma acinoso, carcinoma adenoquístico, carcinoma adenoide quístico, carcinoma adenomatoso, carcinoma de corteza adrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma de células basales, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma basoescamoso, carcinoma del ducto biliar, carcinoma de vejiga, carcinoma de mama, carcinoma Brenner, carcinoma bronquioalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma bronquiogénico, carcinoma cerebriforme,

carcinoma cervical, carcinoma colangiocelular, cordoma, carcinoma coriónico, carcinoma de células claras, carcinoma coloide, carcinoma de colon, carcinoma de comedo, carcinoma de corpus, carcinoma cribriforme, carcinoma en coraza, carcinoma cutáneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, cistadenocarcinoma, carcinoma de ducto, carcinoma ductal, carcinoma durum, carcinoma embrionario, carcinoma encefaloide, carcinoma endometriode, carcinoma epidermoide, carcinoma epitelial, carcinoma epitelial adenoides, carcinoma exofítico, carcinoma ex ulceroso, carcinoma fibroso, carcinoma gelatiniforme, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, carcinoma de células de granulosa, carcinoma de la matriz del cabello, carcinoma hematoide, hepatoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma de Hurthle, carcinoma de hialino, carcinoma hipernefroidiano, carcinoma embrionario infantil, carcinoma in situ, carcinoma intraepidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krompecher, carcinoma de células de Kulchitzky, carcinoma de células grandes, carcinoma lenticular, carcinoma lenticular, carcinoma lipomatoso, carcinoma lobular, carcinoma de pulmón, carcinoma linfoepitelial, carcinoma medular, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma mucoso, carcinoma mucinoso, carcinoma muciparum, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucoso, carcinoma mucoso, carcinoma mioma, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células renales no papilares, carcinoma de células de avena, carcinoma ossificans, carcinoma osteoide, carcinoma de ovario, carcinoma del ducto pancreático, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma de células de prickle, carcinoma pultáceo, carcinoma de células de células renales del riñón, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomatodes, carcinoma de Schneider, carcinoma escirroso, carcinoma scroti, carcinoma de glándulas sebáceas, semimoma, carcinoma seroso, carcinoma de células signet ring, carcinoma simplex, carcinoma de células pequeñas, carcinoma solanoide, carcinoma de células esféricas, carcinoma de células de husillo, carcinoma spongiosum, carcinoma escamoide, carcinoma de células escamosas, carcinoma de string, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma telangiectaticum, carcinoma de células transicionales, carcinoma tuberosum, carcinoma tubular, carcinoma tuberoso, carcinoma no diferenciado, carcinoma verrugoso o carcinoma villosum.

[00160] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster o N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar cáncer de páncreas, cáncer de mama, mieloma múltiple, cánceres de

células secretoras. Por ejemplo, determinados métodos de la presente tratan el cáncer disminuyendo o reduciendo o previniendo la aparición, crecimiento, metástasis o progresión del cáncer. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente se pueden usar para tratar el cáncer disminuyendo o eliminando un síntoma de cáncer. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster o N-óxido se pueden usar como un solo agente en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar un cáncer descrito en la presente (por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de mama, mieloma múltiple, cáncer de células secretoras).

[00161] En algunas modalidades, los compuestos (compuestos descritos en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I)) y composiciones (por ejemplo, composiciones que comprenden un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I))) se usan con una inmunoterapia del cáncer (por ejemplo, un anticuerpo de bloqueo del punto de control) para tratar a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano), por ejemplo, que sufre de una enfermedad o trastorno descritos en la presente (por ejemplo, crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en la presente)). Los métodos descritos en la presente comprenden la administración de un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) y una inmunoterapia a un sujeto que tiene crecimiento celular anormal tales como cáncer. Las inmunoterapias de ejemplo incluyen, pero sin limitación, lo siguiente.

[00162] En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un compuesto (por ejemplo, un ligando, un anticuerpo) que inhibe la vía de bloqueo del punto de control inmune. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un compuesto que inhibe la vía de la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO). En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un compuesto que agoniza la vía de STING. La inmunoterapia del cáncer se refiere al uso del sistema inmune para tratar cáncer. Tres grupos de inmunoterapia usados para tratar cáncer incluyen terapias de base celular, de base de anticuerpos y de citoquinas. Todos los grupos muestran el despliegue de las células cancerosas de estructuras sutilmente diferentes (por ejemplo, estructura molecular; antígenos, proteínas, moléculas, carbohidratos) sobre su superficie que puede ser detectado por el sistema inmune. La inmunoterapia del cáncer (es decir, inmunoterapia antitumoral o inmunoterapéuticos antitumorales) incluye, pero sin limitación, anticuerpos del punto de control inmunes (por ejemplo, anticuerpos PD-1,

anticuerpos PD–L1, anticuerpos PD–L2, anticuerpos CTLA–4, anticuerpos TIM3, anticuerpos LAG3, anticuerpos TIGIT); y vacunas contra el cáncer (es decir, vacunas antitumorales o vacunas a base de neoantígenos tales como una vacuna peptídica o ARN).

[00163] Las terapias de base celular (por ejemplo, vacunas contra el cáncer), usualmente implican la remoción de células inmunes a partir de un sujeto que sufre de cáncer, ya sea de sangre o de un tumor. Las células inmunes específicas del tumor se activarán, crecerán y volverán a un sujeto que sufre de cáncer donde las células inmunes proporcionan una respuesta inmune contra el cáncer. Los tipos celulares que se pueden usar en esta vía son, por ejemplo, células natural killer, células killer activadas por linfoquinas, células T citotóxicas, células dendríticas, terapias CAR–T (es decir, células T receptoras de antígeno quiméricas que son células T manipuladas por antígenos específicos diana), terapia TIL (es decir, administración de linfocitos infiltrantes de tumores), terapia génica TCR, vacunas de proteína y vacunas de ácido nucleico. Una terapia de base celular es Provenge. En algunas modalidades, la terapia de base celular es una terapia CAR–T.

[00164] La interleuquina–2 y el interferón–alfa son ejemplos de citoquinas, proteínas que regulan y coordinan el comportamiento del sistema inmune.

Vacunas contra el cáncer con neoantígenos

[00165] Los neoantígenos son antígenos codificados por genes mutados específicos del tumor. Las innovaciones tecnológicas han hecho posible analizar la respuesta inmune a los neoantígenos específicos del paciente que surgen como una consecuencia de mutaciones específicas de los tumores y datos emergentes sugieren que el reconocimiento de tales neoantígenos es un factor principal en la actividad de inmunoterapias clínicas. Estas observaciones indican que la carga de neoantígeno puede formar un biomarcador en la inmunoterapia del cáncer. Muchos enfoques terapéuticos novedosos se han desarrollado que mejoran selectivamente la reactividad de las células T contra esta clase de antígenos. Un enfoque para dirigirse a los neoantígenos es a través de la vacuna contra el cáncer. Estas vacunas se pueden desarrollar usando péptidos o ARN, por ejemplo, péptidos sintéticos o ARN sintético.

[00166] Las terapias de anticuerpos son proteínas de anticuerpos producidas por el sistema inmune y que se unen con un antígeno diana sobre la superficie de una célula. Los anticuerpos son típicamente codificados por un gen o genes de inmunoglobulina o sus

fragmentos. En anticuerpos de fisiología normal se usan por el sistema inmune para combatir patógenos. Cada anticuerpo es específico de uno o algunas pocas proteínas y se usan aquellos que se unen con los antígenos del cáncer, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer. Los anticuerpos son capaces de unirse específicamente con un antígeno o epítipo. (Fundamental Immunology, 3rd Edition, W.E., Paul, ed., Raven Press, N.Y. (1993). La unión específica se produce con el correspondiente antígeno o epítipo incluso en presencia de una población heterogénea de proteínas y otros agentes biológicos. La unión específica de un anticuerpo indica que se une con su antígeno diana o epítipo con una afinidad que es sustancialmente mayor que la unión con antígenos irrelevantes. La diferencia relativa en la afinidad a menudo es de al menos un 25% mayor, más a menudo al menos un 50% mayor, con máxima frecuencia, al menos un 100% mayor. La diferencia relativa puede ser de al menos 2 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces o al menos 1000 veces, por ejemplo.

[00167] Los tipos de anticuerpos de ejemplo incluyen sin limitación humano, humanizado, quimérico, monoclonal, policlonal, monocatenario, fragmentos de unión a antígeno y diacuerpos. Una vez unidos con un antígeno del cáncer, los anticuerpos pueden inducir citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, activar el sistema de complemento, prevenir un receptor que interactúa con su ligando o suministrar una carga de quimioterapia o radiación, todo lo cual puede llevar a la muerte celular. Los anticuerpos de ejemplo para el tratamiento de cáncer incluyen, pero sin limitación, Alemtuzumab, Bevacizumab, Bretuximab vedotina, Cetuximab, Gemtuzumab ozogamicina, Ibritumomab tiuxetano, Ipilimumab, Ofatumumab, Panitumumab, Rituximab, Tositumomab, Trastuzumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Avelumab, durvalumab y pidilizumab.

Anticuerpos de bloqueo del punto de control

[00168] Los métodos descritos en la presente comprenden, en algunas modalidades, el tratamiento de un sujeto humano que sufre de una enfermedad o trastorno descritos en la presente, que comprende la administración de una composición que comprende una inmunoterapia del cáncer (por ejemplo, un agente inmunoterapéutico). En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un compuesto (por ejemplo, un inhibidor o anticuerpo) que inhibe la vía de bloqueo del punto de control inmune. Las proteínas del punto de control inmune, en condiciones fisiológicas normales, mantienen la autotolerancia (por ejemplo, previenen la

autoinmunidad) y protegen a los tejidos del daño cuando el sistema inmune responde a, por ejemplo, una infección patógena. Las proteínas del punto de control inmunes se pueden desregular por tumores como un importante mecanismo de resistencia inmune. (Pardoll, Nature Rev. Cancer, 2012, 12, 252–264). Los agonistas de los receptores coestimuladores o antagonistas de las señales inhibitoras (por ejemplo, proteínas del punto de control inmunes), proporcionan una amplificación de respuestas de células T específicas de antígeno. Los anticuerpos que bloquean los puntos de control inmunes no se dirigen a células tumorales directamente, pero en general se dirigen a receptores de linfocitos o sus ligandos para mejorar la actividad antitumoral endógena.

10 **[00169]** Los anticuerpos de bloqueo del punto de control de ejemplo incluyen, pero sin limitación, anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-LAG3 (es decir, anticuerpos contra el gen 3 de activación de linfocitos) y anti-TIM3 (es decir, anticuerpos contra la proteína 3 de membrana de células T). Los anticuerpos anti-CTLA-4 de ejemplo incluyen, pero sin limitación, ipilimumab y tremelimumab. Los ligandos anti-PD-1 de ejemplo incluyen, pero sin limitación, PD-L1 (es decir, B7-H1 y CD274) y PD-L2 (es decir, B7-DC y CD273). Los anticuerpos anti-PD-1 de ejemplo incluyen, pero sin limitación, nivolumab (es decir, MDX-1106, BMS-936558 u ONO-4538), CT-011, AMP-224, pembrolizumab (marca registrada Keitruda) y MK-3475. Los anticuerpos específicos de PD-L1 de ejemplo incluyen, pero sin limitación, BMS936559 (es decir, MDX-1105), MEDI4736 y MPDL-3280A. Los anticuerpos de bloqueo del punto de control de ejemplo también incluyen, pero sin limitación, IMP321 y MGA271.

20 **[00170]** Las células reguladoras T (por ejemplo, CD4+, CD25+ o T-reg) también están implicadas en vigilar la distinción entre auto y no auto antígenos (por ejemplo, extraños) y pueden representar un importante mecanismo en la supresión de la respuesta inmune en muchos cánceres. Las células T-reg pueden emerger del timo (es decir, “T-reg natural”) o pueden diferenciarse de células T maduras en circunstancias de inducción de tolerancia periférica (es decir, “T-reg inducido”). Por ello, se espera que las estrategias que minimizan la acción de las células T-reg faciliten la respuesta inmune a tumores (Sutmuller, van Duivenvoorde et al., 2001).

Inhibidores de la vía de IDO

30 **[00171]** La vía de IDO regula la respuesta inmune expresan la función de las células T y permitiendo el escape inmune del tumor local. La expresión de IDO por células que presentan

antígeno (APCs) puede llevar al agotamiento de triptófano y resultar en energía de células T específicas de antígeno y reclutamiento de células T reguladoras. Algunos tumores expresan incluso IDO para protegerse a sí mismas del sistema inmune. Un compuesto que inhibe IDO o la vía de IDO activa el sistema inmune para atacar el cáncer (por ejemplo, tumor en un sujeto).

- 5 Los inhibidores de la vía de IDO de ejemplo incluyen indoximod, epacadostat y EOS200271.

Agonistas de la vía de STING

- [00172]** El estimulador de genes de interferón (STING) es una proteína adaptadora que desempeña un papel importante en la activación de interferones de tipo I en respuesta a ligandos de ácido nucleico citosólico. La evidencia indica la implicancia de la vía de STING en la inducción de la respuesta inmune antitumoral. Se mostró que la activación de la vía dependiente de STING en células de cáncer puede dar como resultado la infiltración tumoral con células inmunes y la modulación de la respuesta inmune anticáncer. Los agonistas de STING se han desarrollado como una clase de agentes terapéuticos contra el cáncer. Los agonistas de STING de ejemplo incluyen MK-1454 y ADU-S100.

- 15 *Anticuerpos coestimuladores*

- [00173]** Los métodos descritos en la presente comprenden, en algunas modalidades, el tratamiento de un sujeto humano que sufre de una enfermedad o trastorno descritos en la presente, que comprende la administración de una composición que comprende una inmunoterapia del cáncer (por ejemplo, un agente inmunoterapéutico). En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un inhibidor coestimulador o anticuerpo. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente comprenden agotar o activar anti-4-1BB, anti-OX40, anti-GITR, anti-CD27 y anti-CD40 y sus variantes.

- [00174]** Los métodos inventivos de la presente invención contemplan las administraciones simples y múltiples de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en la presente. Los compuestos, por ejemplo, *un compuesto* como se describe en la presente, se puede administrar a intervalos regulares, según la naturaleza, la gravedad y la extensión de la condición del sujeto. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente se administra en una dosis simple. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente se administra en múltiples dosis.

Enfermedad inflamatoria

[00175] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una enfermedad inflamatoria. Tal como se usa en la presente, la expresión “enfermedad inflamatoria” se refiere a una enfermedad o condición caracterizada por una inflamación aberrante (por ejemplo, un nivel aumentado de inflamación en comparación con un control tal como una persona sana que no padece una enfermedad). Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen disfunción cognitiva posoperatoria, artritis (por ejemplo, artritis reumatoidea, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil), lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia gravis, diabetes juvenil, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, espondilitis anquilosante, psoriasis, síndrome de Sjögren, vasculitis, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide bulloso, sarcoidosis, ictiosis, oftalmopatía de Graves, enfermedad de los intestinos irritables, enfermedad de Addison, vitiligo, asma (por ejemplo, asma alérgico), acné vulgar, enfermedad celiaca, prostatitis crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, sarcoidosis, rechazo de trasplantes, cistitis intersticial, aterosclerosis, y dermatitis atópica. Las proteínas asociadas con la inflamación y las enfermedades inflamatorias (por ejemplo, expresión aberrante que es un síntoma o causa o marcador de la enfermedad) incluyen la interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-8 (IL-8), interleuquina-18 (IL-18) TNF-α (factor de necrosis tumoral alfa) y la proteína C reactiva (CRP).

[00176] En algunas modalidades, la enfermedad inflamatoria comprende disfunción cognitiva posoperatoria, artritis (por ejemplo, artritis reumatoidea, artritis psoriásica o artritis idiopática juvenil), lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia gravis, diabetes (por ejemplo, diabetes juvenil o diabetes mellitus Tipo 1), síndrome de Guillain-Barré, la encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, espondilitis anquilosante, psoriasis, el síndrome de Sjögren, la vasculitis, la glomerulonefritis, la tiroiditis autoinmunitaria, la enfermedad de Behcet, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el penfigoide bulloso, la sarcoidosis, la ictiosis, la oftalmopatía de Graves, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Addison, el vitiligo, asma (por ejemplo, asma alérgica), acné vulgar, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, sarcoidosis, rechazo de trasplante, cistitis intersticial, aterosclerosis o dermatitis atópica

[00177] En algunas modalidades, la enfermedad inflamatoria comprende la disfunción cognitiva posoperatoria, que se refiere a una disminución de la función cognitiva (por ejemplo, memoria de trabajo, razonamiento, flexibilidad de la tarea, velocidad de procesamiento o resolución de problemas)), después de la cirugía.

5 **[00178]** En otras modalidades, el método de tratamiento es un método de prevención. Por ejemplo, un método para tratar la disfunción cognitiva posquirúrgica puede incluir la prevención de la disfunción cognitiva posquirúrgica o un síntoma de disfunción cognitiva posquirúrgica o la reducción de la gravedad de un síntoma de disfunción cognitiva posquirúrgica mediante la administración de un compuesto descrito en la presente antes de la cirugía.

10 **[00179]** En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una enfermedad inflamatoria (por ejemplo, una enfermedad inflamatoria descrita en la presente) disminuyendo o eliminando un síntoma de la enfermedad. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, 15 éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden usar como un solo agente en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad inflamatoria (por ejemplo, una enfermedad inflamatoria descrita en la presente).

20 *Enfermedades musculoesqueléticas*

[00180] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una enfermedad musculoesquelética. Como se usa en la presente memoria, la expresión “enfermedad musculoesquelética” se refiere a una enfermedad o 25 condición en la que la función del sistema musculoesquelético de un sujeto (por ejemplo, músculos, ligamentos, tendones, cartílagos u huesos) se deteriora. Los ejemplos de enfermedades musculoesqueléticas que pueden tratarse con un compuesto de fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen la distrofia muscular (por ejemplo, distrofia muscular de 30 Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular distal, distrofia muscular congénita, distrofia muscular de Emery–Dreyfuss, distrofia muscular facioscapulohumeral, distrofia

muscular miotónica de tipo 1 o distrofia muscular miotónica de tipo 2), distrofia muscular de la faja del miembro, proteinopatía multisistémica, chondrodysplasia punctata rizomélica, chondrodysplasia punctata recesiva ligada a X, síndrome de Conradi–Hünemann, chondrodysplasia punctata dominante autosomal, trastornos esqueléticos inducidos por estrés (por ejemplo, osteoporosis inducida por estrés), esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS por sus siglas en inglés), esclerosis lateral primaria, atrofia muscular progresiva, parálisis bulbar progresiva, parálisis pseudobulbar, atrofia muscular espinal, atrofia muscular espinobulbar progresiva, espasticidad de la médula espinal, atrofia del músculo espinal, miastenia gravis, neuralgia, fibromialgia, enfermedad de Machado–Joseph, enfermedad ósea de Paget, síndrome de fasciculación muscular, ataxia de Friedreich, un trastorno de deterioro muscular (por ejemplo, atrofia muscular, sarcopenia, caquexia), una miopatía del cuerpo de inclusión, enfermedad de las neuronas motoras o parálisis.

[00181] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N–óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una enfermedad musculoesquelética (por ejemplo, una enfermedad musculoesquelética descrita en la presente) disminuyendo o eliminando un síntoma de la enfermedad. En algunas modalidades, el método de tratamiento comprende el tratamiento del dolor muscular o de la rigidez muscular asociados con una enfermedad musculoesquelética. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N–óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden usar como un solo agente en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad musculoesquelética (por ejemplo, una enfermedad musculoesquelética descrita en la presente).

Enfermedades metabólicas

[00182] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N–óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar enfermedades metabólicas. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “enfermedad metabólica” se refiere a una enfermedad o condición que influye en un proceso metabólico en un sujeto. Las enfermedades metabólicas ejemplares que pueden tratarse con un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato,

tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD), fibrosis de hígado, obesidad, enfermedades del corazón, arteriosclerosis, artritis, cistinosis, diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I, diabetes tipo II o diabetes gestacional), fenilcetonuria, retinopatía proliferativa o enfermedad de Kearns–Sayr.

[00183] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una enfermedad metabólica (por ejemplo, una enfermedad metabólica descrita en la presente) disminuyendo o eliminando un síntoma de la enfermedad. En algunas modalidades, el método de tratamiento consiste en disminuir o eliminar un síntoma que comprende una presión arterial elevada, un nivel azúcar elevado en la sangre, aumento de peso corporal, fatiga, visión borrosa, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, diarrea, ictericia y similares. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden usar como un solo agente en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad metabólica (por ejemplo, una enfermedad musculoesquelética descrita en la presente).

Enfermedades mitocondriales

[00184] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar enfermedad mitocondrial. Como se usa en la presente, la expresión “enfermedad mitocondrial” se refiere a una enfermedad o condición que afecta la mitocondria en un sujeto. En algunas modalidades, la enfermedad mitocondrial está asociada o es un resultado o está causada por disfunción mitocondrial, una o más mutaciones de proteínas mitocondriales o una o más mutaciones de ADN mitocondrial. En algunas modalidades, la enfermedad mitocondrial es una miopatía mitocondrial. En algunas modalidades, enfermedades mitocondriales, por ejemplo, la miopatía mitocondrial, que se pueden tratar con un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, por ejemplo, síndrome de Bart, oftalmoplegia externa progresiva crónica (cPEO), síndrome de Kearns–Sayre (KSS), síndrome de Leigh (por

ejemplo, MILS o síndrome de Leigh maternalmente heredado), síndromes de agotamiento de ADN mitocondrial (MDDS, por ejemplo, síndrome de Alpers), encefalomiopatía mitocondrial (por ejemplo, encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ACV (MELAS)), encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE), epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF), neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa (NARP), neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON) y síndrome de Pearson.

[00185] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una enfermedad mitocondrial descrita en la presente al reducir o eliminar un síntoma de la enfermedad. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como un agente simple en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad mitocondrial descrita en la presente.

Pérdida de la audición

[00186] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar pérdida de la audición. Como se usa en la presente, la expresión “pérdida de la audición” o “condición de pérdida de la audición” puede comprender ampliamente cualquier daño a los sistemas, órganos y células auditivas o cualquier alteración de la capacidad de un sujeto a escuchar sonidos, según se mide por métodos estándar y evaluaciones conocidas en la técnica, por ejemplo, ensayo de emisión otoacústica, ensayo de tonos puros y ensayo de respuesta del tronco cerebral auditivo. Las condiciones de pérdida de la audición de ejemplo que se pueden tratar con un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, pero sin limitación, pérdida de la audición no sindrómica mitocondrial y sordera, muerte de células pilosas, pérdida de la audición relacionada con la edad, pérdida de la audición inducida por ruidos, pérdida de la audición genética o hereditaria, pérdida de la audición experimentada como resultado de exposición ototóxica, pérdida de la audición resultante de enfermedad y pérdida de la audición resultante de trauma. En algunas modalidades, la pérdida

de la audición no sindrómica mitocondrial y sordera es pérdida de la audición relacionada con MT–RNR1. En algunas modalidades, la pérdida de la audición relacionada con MT–RNR1 es el resultado de ototoxicidad por aminoglicósido. En algunas modalidades, la pérdida de la audición no sindrómica mitocondrial y sordera es una pérdida de la audición relacionada con MT–TS1.

- 5 En algunas modalidades, la pérdida de la audición no sindrómica mitocondrial y sordera se caracteriza por pérdida de la audición sensorineural.

[00187] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N–óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una condición de pérdida de la audición descrita en la presente al
10 reducir o eliminar un síntoma de la enfermedad. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N–óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como un agente simple en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una condición de pérdida de la audición descrita en la presente.

15

Enfermedad ocular

[00188] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N–óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar enfermedad ocular. Como se usa en la presente, la expresión
20 “enfermedad ocular” se puede referir a una enfermedad o condición donde la función del ojo de un sujeto se altera. Las enfermedades oculares y condiciones de ejemplo que se pueden tratar con un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N–óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen cataratas, glaucoma, estrés del retículo endoplasmático (RE), deficiencia de autofagia, degeneración macular
25 relacionada con la edad (AMD) o retinopatía diabética.

[00189] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N–óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una enfermedad o condición ocular descrita en la presente al reducir
30 o eliminar un síntoma de la enfermedad. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N–óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como un agente simple en una

composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad ocular o condición descrita en la presente.

Enfermedades renales

- 5 **[00190]** En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar enfermedad renal. Como se usa en la presente, la expresión “enfermedad renal” se puede referir a una enfermedad o condición donde la función de los riñones de un sujeto se altera. Las enfermedades renales de ejemplo que se pueden tratar con
- 10 un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen síndrome de Abderhalden–Kaufmann–Lignac (cistinosis nefropática), síndrome del compartimiento abdominal, nefrotoxicidad inducida por acetaminofeno, insuficiencia renal aguda/lesión renal aguda, nefronía lobar aguda, nefropatía de fosfato aguda, necrosis tubular aguda, deficiencia de
- 15 adenina fosforibosiltransferasa, nefritis adenoviral, síndrome de Alagille, síndrome de Alport, amiloidosis, vasculitis relacionada con endocarditis ANCA y otras infecciones, angiomiolipoma, nefropatía analgésica, anorexia nerviosa y enfermedad renal, anticuerpos de angiotensina y glomerulosclerosis focal segmentaria, síndrome antifosfolipídico, glomerulonefritis relacionada con la terapia anti-TNF- α , mutaciones de APOL1, síndrome de exceso aparente de
- 20 mineralocorticoides, nefropatía de ácido aristolóquico, nefropatía herbal china, nefropatía endémica de los Balcanes, malformaciones arteriovenosas y fístulas del tracto urológico, hipocalcemia dominante autosomal, síndrome de Bardet–Biedl, síndrome de Bartter, sales de baño y lesión renal aguda, potomanía de Beer, beeturia, enfermedad renal de β -talasemia, nefropatía de molde biliar, nefropatía viral de polioma BK en el riñón nativo, ruptura de la vejiga,
- 25 disinergia del esfínter vesical, taponamiento de la vejiga, nefropatía de Border–Crossers, virus Bourbon y lesión renal aguda, cosecha de caña de azúcar quemada y disfunción renal aguda, insuficiencia de Bietta y renal, nefropatía C1q, glomerulopatía C3, glomerulopatía C3 con gammopatía monoclonal, glomerulopatía C4, nefrotoxicidad del inhibidor de calcineurina, envenenamiento con Callilepsis Laureola, insuficiencia renal aguda con hiperemesis por
- 30 cannabinoide, síndrome cardiorrenal, Carfilzomib–Indiced Renal Injuri, nefropatía CFHR5, enfermedad de Charcot–Marie–Tooth con glomerulopatía, medicinas herbales chinas y

nefrotoxicidad, concentrado de cereza y lesión renal aguda, embolia por colesterol, síndrome de Churg–Strauss, quiluria, ciliopatía, cocaína y el riñón, diuresis por frío, nefrotoxicidad por colistina, glomerulopatía colagenofibrótica, glomerulopatía colapsante, glomerulopatía colapsante relacionada con CMV, nefropatía relacionada con la combinación antiretroviral (cART), anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario (CAKUT), síndrome nefrótico congénito, insuficiencia renal congestiva, síndrome conorrenal (síndrome de Mainzer–Saldino o enfermedad de Saldino–Mainzer), nefropatía por contraste, intoxicación con sulfato de cobre, necrosis cortical, lesión renal aguda relacionada con crizotinib, criocristalglobulinemia, crioglobulinemia, nefropatía inducida por cristalglobulina, lesión renal aguda inducida por cristales, histiocitosis por almacenamiento de cristales, enfermedad renal quística, adquirida, cistinuria, proteinuria de rango nefrótico inducida por dasatinib, enfermedad de depósitos densos (MPGN Tipe 2), enfermedad de Dent (nefrolitiasis recesiva ligada a X), nefropatía cristalina de DHA, síndrome de desequilibrio por diálisis, diabetes y enfermedad renal diabética, Diabetes Insipidus, suplementos dietarios e insuficiencia renal, esclerosis mesangial difusa, diuresis, envenenamiento por frijoles Djenkol (djenkolismo), síndrome de Down y enfermedad renal, fármacos de abuso y enfermedad renal, uréter duplicado, síndrome de EAST, ébola y el riñón, riñón ectópico, uréter ectópico, edema, hinchazón, enfermedad de Erdheim–Chester, enfermedad de Fabri, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, síndrome de Fanconi, síndrome de Fraser, glomerulopatía por fibronectina, glomerulonefritis fibrilar y glomerulopatía inmunotactoide, síndrome de Fraley, sobrecarga de fluidos, hipervolemia, glomerulosclerosis focal segmentaria, esclerosis focal, glomerulosclerosis focal, síndrome de Gallowai Mowat, arteritis de células gigantes (temporal) con afectación del riñón, hipertensión gestacional, síndrome de Gitelman, enfermedades glomerulares, reflujo tubular glomerular, glicosuria, síndrome de Goodpasture, nefropatía Green Smoothie Cleanse, síndrome de HANAC, lesión renal inducida por Harvoni (Ledipasvir con Sofosbuvir), ingestión con tintura para el cabello y lesión renal aguda, infección por Hantavirus, podocitopatía, nefropatía por estrés térmico, hematuria (sangre en orina), síndrome urémico hemolítico (HUS), síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), síndrome hemofagocítico, cistitis hemorrágica, fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS, enfermedad renal por Hantavirus, fiebre hemorrágica coreana, fiebre hemorrágica epidémica, nefropatías Epidémica), hemosiderinuria, hemosiderosis relacionada con hemoglobinuria nocturna paroxismal y anemia hemolítica, glomerulopatía hepática,

enfermedad venooclusiva hepática, síndrome de obstrucción sinusoidal, enfermedad renal asociada con hepatitis C, enfermedad renal asociada con el Factor 1 β nuclear de hepatocitos, síndrome hepatorrenal, suplementos herbales y enfermedad renal, síndrome renal por gran altitud, hipertensión y enfermedad renal, enfermedad renal compleja inmune asociada con el VIH (HIVICK), nefropatía asociada con VIH (HIVAN), enfermedad renal tubulointersticial dominante autosomal relacionada con HNF1B, riñón en herradura (fusión renal), úlcera de Hunner, fosfolipidosis renal inducida por hidroxiclороquina, hiperaldosteronismo, hipercalcemia, hipercalcemia, hipermagnesemia, hipernatremia, hiperoxaluria, hiperfosfatemia, hipocalcemia, síndrome vasculítico urticárico hipocomplementémico, hipocalcemia, disfunción renal inducida por hipocalcemia, parálisis periódica hipocalémica, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipofosfatemia en usuarios de cannabis, hipertensión, hipertensión monogénica, nefropatía por té helado, nefrotoxicidad por ifosfamida, nefropatía de IgA, nefropatía de IgG4, diuresis de inmersión, nefritis intersticial relacionada con la terapia de puntos de control inmunes, enfermedad renal relacionada con infliximab, cistitis intersticial, síndrome de vejiga dolorosa (Questionnaire), nefritis intersticial, nefritis intersticial cariomegálica, síndrome de Ivemark, nefropatía por virus JC, síndrome de Joubert, disfunción de la vejiga asociada con quetamina, piedras renales, nefrolitiasis, toxicidad por té de Kombucha, nefropatía por plomo y nefrotoxicidad relacionada con el plomo, deficiencia de lecitina colesterol aciltransferasa (deficiencia de LCAT), enfermedad renal por leptospirosis, enfermedad de deposición de cadena liviana, enfermedad de deposición de inmunoglobulina monoclonal, tubulopatía proximal de cadena liviana, síndrome de Liddle, síndrome de Lightwood–Albright, glomerulopatía de lipoproteínas, nefrotoxicidad por litio, FSGS hereditario por causa de mutaciones de LMX1B, hematuria con dolor de espalda, lupus, eritematosis lúpica sistémica, enfermedad renal lúpica, nefritis lúpica, nefritis lúpica con seropositividad de anticuerpos citoplásmicos antineutrofílicos, podocitopatía lúpica, glomerulonefritis asociada con la enfermedad de Lyme, intolerancia a la proteína lisinúrica, nefropatía por lisozimas, nefropatía palúdica, enfermedad renal asociada con malignidad, hipertensión maligna, malacoplaquia, síndrome de McKittrick–Wheelock, MDMA (Molly; Ecstasy; 3,4–Metilendioxi-metanfetamina) e insuficiencia renal, estenosis meatal, enfermedad renal quística medular, nefropatía asociada con urolodulina, nefropatía hiperuricémica juvenil de tipo 1, riñón esponjoso medular, megauréter, toxicidad por melamina y el riñón, síndrome de MELAS, glomerulonefritis

membranoproliferativa, nefropatía membranosa, glomerulopatía de tipo membranoso con depósitos de IgG Kappa enmascarados, nefropatía mesoamericana, acidosis metabólica, alcalosis metabólica, insuficiencia renal relacionada con metotrexato, poliangiitis microscópica, síndrome de Milk–Alcalay, enfermedad de carga mínima, gammopatía monoclonal de

5 significancia renal, disproteinemia, toxicidad por lavado bucal, nefropatía MUC1, riñón displásico multiquístico, mieloma múltiple, neoplasmas mieloproliferativos y glomerulopatía, síndrome de Nail–Patella, síndrome de NARP, nefrocalcinosis, fibrosis sistémica nefrogénica, nefroptosis (riñón flotante, ptosis renal), síndrome nefrótico, vejiga neurogénica, 9/11 y enfermedad renal, glomerulosclerosis nodular, uretritis no gonocócica, síndrome de Nutcracker,

10 oligomeganefronia, síndrome orofaciodigital, aciduria orótica, hipotensión ortostática, proteinuria ortostática, diuresis osmótica, nefrosis osmótica, síndrome de hiperestimulación ovárica, nefropatía por oxalato, riñón de Page, necrosis papilar, síndrome papilorrrenal (síndrome de Renal–Coloboma, hipoplasia renal aislada), mutaciones de PARN y enfermedad renal, parvovirus B19 y el riñón, síndrome Peritoneal–Renal, síndrome de POEMS, válvula

15 uretral posterior, glomerulopatía inflante podocítica, glomerulonefritis posinfecciosa, glomerulonefritis posestreptocócica, glomerulonefritis posinfecciosa, glomerulonefritis posinfecciosa atípica (IgA–dominante), nefropatía símil IgA, poliarteritis nodosa, enfermedad renal poliquística, válvulas uretrales posteriores, diuresis posobstructiva, preeclampsia, síndrome de infusión de propofol, glomerulonefritis proliferativa con depósitos de IgG

20 monoclonal (enfermedad de Nasr), insuficiencia renal relacionada con propolis (resina de miel de abejas), proteinuria (proteína en orina), pseudohiperaldosteronismo, pseudohipobicarbonatemia, pseudohipoparatiroidismo, síndrome pulmonar–renal, pielonefritis (infección renal), pionefrosis, piridio e insuficiencia renal, nefropatía por radiación, ranolazina y el riñón, síndrome de Refeeding, nefropatía con reflujo, glomerulonefritis progresiva rápida,

25 absceso renal, abscesoo peripnefrítico, agenesia renal, lesión renal aguda relacionada con microtrombos de la vena arqueada renal, aneurisma arterial renal, disección arterial renal, estenosis arterial renal espontánea, cáncer de células renales, quiste renal, hipouricemia renal con insuficiencia renal aguda inducida por el ejercicio, infarto renal, osteodistrofia renal, acidosis tubular renal, mutaciones de renina y enfermedad renal tubulointersticial dominante autosomal,

30 tumores segregantes de renina (tumor celular yuxtaglomerular), osmostato restablecido, uréter retrocaval, fibrosis retroperitoneal, rabdomiolisis, rabdomiolisis relacionada con cirugía

bariátrica, enfermedad renal asociada con artritis reumatoide, enfermedad renal con sarcoidosis, pérdida de sal, renal y cerebral, esquistosomiasis y enfermedad glomerular, displasia inmunoósea de Schimke, crisis renal con esclerodermia, síndrome de fibula en serpentina–riñón poliquístico, síndrome de Exner, nefropatía de células falciformes, exposición a sílice y enfermedad renal crónica, enfermedad renal de granjeros de Sri Lanka, síndrome de Sjögren y enfermedad renal, uso de cannabinoides sintéticos y lesión renal aguda, enfermedad renal después de trasplante de células hematopoyéticas, enfermedad renal relacionada con trasplante de células madre, síndrome de TAFRO, hiponatremia por té y tostadas, nefrotoxicidad inducida por tenofovir, enfermedad de membrana de base fina, hematuria familiar benigna, microangiopatía trombótica asociada con gammopatía monoclonal, nefritis de la trinchera, trigonitis, tuberculosis, esclerosis tuberosa genitourinaria, disgenesia tubular, nefritis tubulointersticial compleja inmune debida a autoanticuerpos en el borde en cepillo del túbulo proximal, síndrome de lisis tumoral, uremia, neuropatía óptica urémica, ureteritis quística, ureterocele, carúnculo uretral, estreñimiento uretral, incontinencia urinaria, infección del tracto urinario, obstrucción del tracto urinario, fístula urogenital, enfermedad renal asociada a uromodulina, nefropatía asociada a vancomicina, nefropatía vasomotriz, fístula vesicointestinal, reflujo vesicoureteral, inhibición de VEGF y microangiopatía trombótica renal, anestésicos volátiles y lesión renal aguda, enfermedad de Von Hippel–Lindau, glomerulonefritis macroglobulinémica de Waldenström, nefropatía relacionada con warfarina, picaduras de avispa y lesión renal aguda, granulomatosis de Wegener, granulomatosis con poliangiítis, virus del Nilo Occidental y enfermedad renal crónica, síndrome de Wunderlich, síndrome de Zellweger o síndrome cerebrohepatorrenal.

Enfermedades infecciosas

[00191] En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) se utiliza para tratar una enfermedad infecciosa. Las enfermedades infecciosas que pueden tratarse con un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula, incluyen infecciones bacterianas, infecciones virales (por ejemplo, herpes, herpes zóster, resfriado común, encefalitis) e infecciones parasitarias.

[00192] En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) se utiliza para tratar una enfermedad infecciosa (por ejemplo, una enfermedad infecciosa descrita en la presente) mediante la disminución o eliminación de un

síntoma de la enfermedad. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) puede usarse como un agente único en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad infecciosa.

5 *Infecciones parasitarias*

[00193] En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) se utiliza para tratar una infección parasitaria.

[00194] En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) se utiliza para tratar una infección parasitaria al disminuir o
10 eliminar un síntoma de la enfermedad. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) puede usarse como un agente único en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una infección parasitaria.

Enfermedades inmunosupresoras

15 **[00195]** En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) se utiliza para tratar una enfermedad inmunosupresora.

[00196] En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) se utiliza para tratar una enfermedad inmunosupresora al disminuir o eliminar un síntoma de la enfermedad. En algunas modalidades, un compuesto
20 descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) puede usarse como un agente único en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad inmunosupresora.

[00197] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una enfermedad renal descrita en la presente al reducir o eliminar un
25 síntoma de la enfermedad. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como un agente simple en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad renal descrita en
30 la presente.

Enfermedades cutáneas

[00198] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una enfermedad cutánea. Como se usa en la presente, la expresión “enfermedad cutánea” se puede referir a una enfermedad o condición que afecta la piel.

5 Enfermedades cutáneas de ejemplo que se pueden tratar con un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen acné, alopecia areata, carcinoma de células basales, enfermedad de Bowen, porfiria eritropoyética congénita, dermatitis de contacto, enfermedad de Darier, poroqueratosis actínica superficial diseminada, epidermolisis bullosa
10 distrófica, eczema (eczema atópico), enfermedad extramamaria de Paget, epidermolisis bullosa simple, protoporfiria eritropoyética, infecciones fúngicas de las uñas, enfermedad de Hailey–Hailey, herpes simplex, hidradenitis supurativa, hirsutismo, hiperhidrosis, ictiosis, impetigo, queloides, queratosis pilaris, lichen planus, lichen sclerosus, melanoma, melasma, penfigoide de membrana mucosa, penfigoide, pénfigo vulgaris, pitiriasis lichenoides, pitiriasis rubra pilaris,
15 verrugas plantares (verrugas), erupción ligera polimórfica, psoriasis, psoriasis con placas, pioderma gangrenosum, rosácea, sarna, esclerodermia, culebrilla, carcinoma de células escamosas, síndrome de Sweet, urticaria y angioedema y vitiligo.

[00199] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una enfermedad cutánea descrita en la presente al reducir o eliminar
20 un síntoma de la enfermedad. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como un agente simple en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad cutánea descrita
25 en la presente.

Enfermedades fibróticas

[00200] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una enfermedad fibrótica. Como se usa en la presente, la expresión
30 “enfermedad fibrótica” se puede referir a una enfermedad o condición que se define por la

acumulación de exceso de componentes de la matriz extracelular. Las enfermedades fibróticas de ejemplo que se pueden tratar con un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen capsulitis adhesiva, rigidez arterial, artrofibrosis, fibrosis atrial, fibrosis cardíaca, cirrosis, fibrosis hepática congénita, enfermedad de Crohn, fibrosis quística, contractura de Dupuytren, fibrosis del endomiocardio, cicatriz glial, hepatitis C, cardiomiopatía hipertrófica, neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial idiopática, enfermedad pulmonar idiopática, queloides, fibrosis del mediastino, mielofibrosis, fibrosis sistémica nefrogénica, enfermedad de hígado graso no alcohólica, infarto de miocardio antiguo, enfermedad de Peyronie, pneumoconiosis, neumonitis, fibrosis masiva progresiva, fibrosis pulmonar, lesión pulmonar inducida por radiación, fibrosis retroperitoneal, esclerodermia/esclerosis sistémica, silicosis y remodelado ventricular.

[00201] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una enfermedad fibrótica descrita en la presente al reducir o eliminar un síntoma de la enfermedad. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como un agente simple en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad fibrótica descrita en la presente.

Trastornos de hemoglobina

[00202] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una enfermedad de hemoglobina. Como se usa en la presente, las expresiones de “enfermedad de hemoglobina” o “trastorno de hemoglobina” se puede referir a una enfermedad o condición caracterizada por una producción o estructura anormal de la proteína hemoglobina. Las enfermedades de hemoglobina de ejemplo que se pueden tratar con un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen β -talasemia “dominante”, metemoglobinemia (tóxica) adquirida, carboxihemoglobinemia, anemia hemolítica de cuerpos

de Heinz congénita, enfermedad de HbH, HbS/ β -talasemia, HbE/ β -talasemia, enfermedad de HbSC, α^+ -talasemia homocigota (fenotipo de α^0 -talasemia), Hydrops fetalis con Hb de Bart, anemia de células falciformes/enfermedad, rasgo de células falciformes, enfermedad de β -talasemia de células falciformes, α^+ -talasemia, α^0 -talasemia, α -talasemia asociada con

5 síndromes mielodisplásicos, α -talasemia con síndrome de retraso mental (ATR), β^0 -talasemia, β^+ -talasemia, δ -talasemia, γ -talasemia, β -talasemia mayor, β -talasemia intermedia, $\delta\beta$ -talasemia y $\epsilon\gamma\delta\beta$ -talasemia.

[00203] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del

10 mismo se usa para tratar una enfermedad de hemoglobina descrita en la presente al reducir o eliminar un síntoma de la enfermedad. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como un agente simple en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad

15 de hemoglobina descrita en la presente.

Enfermedades autoinmunitarias

[00204] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del

20 mismo se usa para tratar una enfermedad autoinmunitaria. Como se usa en la presente, la expresión “enfermedad autoinmunitaria” se puede referir a una enfermedad o condición en la que el sistema inmune de un sujeto ataca y daña los tejidos de dicho sujeto. Las enfermedades renales de ejemplo que se pueden tratar con un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del

25 mismo incluyen acalasia, enfermedad de Addison, enfermedad en adultos de Still, agammaglobulinemia, Alopecia areata, amiloidosis, espondilitis anquilosante, nefritis anti-GBM/anti-TBM, síndrome antifosfolípido, autoinmunitaria angioedema, disautonomía autoinmunitaria, encefalomiелitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria del oído interno (AIED), miocarditis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria,

30 orquitis autoinmunitaria, pancreatitis autoinmunitaria, retinopatía autoinmunitaria, urticaria autoinmunitaria, neuropatía axonal y neuronal (AMAN), enfermedad de Baló, enfermedad de

Behcet, penfigoide mucosal benigno, penfigoide bulloso, enfermedad de Castleman (CD), enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), osteomielitis multifocal recurrente crónica (CRMO), síndrome de Churg–Strauss (CSS) o granulomatosis eosinofílica (EGPA), penfigoide cicatricial, síndrome de Cogan,

5 enfermedad de las crioaglutininas, bloqueo cardíaco congénito, miocarditis de Coxsackie, síndrome de CREST, enfermedad de Crohn, dermatitis herpetiformis, dermatomiositis, enfermedad de Devic (neuromielitis óptica), lupus discoide, síndrome de Dressler, endometriosis, esofagitis eosinofílica (EoE), fasciítis eosinofílica, eritema nodosum, crioglobulinemia mixta esencial, síndrome de Evans, fibromialgia, alveolitis fibrosante, arteritis

10 de células gigantes (arteritis temporal), miocarditis de células gigantes, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangiítis, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain–Barre, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch–Schonlein (HSP), Herpes gestationis o penfigoide gestationis (PG), hidradenitis supurativa (HS) (acné inversa), hipogammaglobulinemia, nefropatía de IgA, enfermedad esclerosante relacionada

15 con IgG4, púrpura trombocitopénica inmune (ITP), miositis de cuerpos de inclusión (IBM), cistitis intersticial (IC), artritis juvenil, diabetes juvenil (diabetes de tipo 1), miositis juvenil (JM), enfermedad de Kawasaki, síndrome de Lambert–Eaton, vasculitis leucocitoclástica, Lichen planus, Lichen sclerosus, conjuntivitis lígnea, enfermedad de IgA lineal (LAD), Lupus, enfermedad crónica de Lyme, enfermedad de Meniere, poliangiítis microscópica (MPA),

20 enfermedad de los tejidos conectivos mixta (MCTD), úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha–Habermann, neuropatía motriz multifocal (MMN) o MMNCB, esclerosis múltiple, Miastenia gravis, miositis, narcolepsia, Neonatal Lupus, neuromielitis óptica, neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neuritis óptica, reumatismo palindrómico (PR), PANDAS, degeneración cerebelar paraneoplásica (PCD), hemoglobinuria nocturna paroxismal (PNH), síndrome de

25 Parry Romberg, Pars planitis (uveítis periférica), síndrome de Parsonnage–Turner, pénfigo, neuropatía periférica, encefalomiелitis perivenosa, anemia perniciosa (PA), síndrome de POEMS, poliarteritis nodosa, síndrome poliglandular de tipo I, síndrome poliglandular de tipo II, síndrome poliglandular de tipo III, polimialgia reumática, polimiositis, síndrome de infarto posmiocárdico, síndrome de pospericardiotomía, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante

30 primaria, dermatitis por progesterona, psoriasis, artritis psoriásica, aplasia de glóbulos rojos puros (PRCA), Pioderma gangrenosum, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, distrofia

simpática de reflejo, policondritis recidivante, síndrome de piernas intranquilas (RLS), fibrosis retroperitoneal, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, escleritis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, autoinmunidad de esperma y testículos, síndrome de persona rígida (SPS), endocarditis bacteriana subaguda (SBE), síndrome de

5 Susac, oftalmia simpática (SO), arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes, púrpura trombocitopénica (TTP), síndrome de Tolosa–Hunt (THS), mielitis transversal, diabetes de tipo 1, colitis ulcerativa (UC), enfermedad del tejido conectivo no diferenciada (UCTD), uveítis, vasculitis, vitiligo, enfermedad de Vogt–Koyanagi–Harada y granulomatosis de Wegener (o granulomatosis con poliangiítis (GPA)).

- 10 **[00205]** En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N–óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una enfermedad autoinmunitaria descrita en la presente al reducir o eliminar un síntoma de la enfermedad. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N–óxido o estereoisómero
- 15 farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como un agente simple en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad autoinmunitaria descrita en la presente.

Infecciones virales

- 20 **[00206]** En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N–óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una infección viral. Las infecciones virales de ejemplo que se pueden tratar con un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N–óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen influenza, virus de
- 25 inmunodeficiencia humana (VIH) y herpes.

- [00207]** En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N–óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una infección viral descrita en la presente al reducir o eliminar un
- 30 cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N–óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como un agente simple en una composición o en

combinación con otro agente en una composición para tratar una infección viral descrita en la presente.

Infección palúdica

5 **[00208]** En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar a malaria. Como se usa en la presente, la expresión “malaria” se puede referir a una enfermedad parasítica de protozoos del género Plasmodium que causa infección de los glóbulos rojos (RBCs). Las formas de infección de malaria de ejemplo que se pueden
10 tratar con un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen infección causada por Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae y Plasmodium falciparum. En algunas modalidades, la infección de malaria que se pueden tratar con un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero
15 farmacéuticamente aceptable del mismo es malaria resistente/recrudesciente.

[00209] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una infección de malaria descrita en la presente al reducir o eliminar un síntoma de la enfermedad. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una
20 sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como un agente simple en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una infección de malaria descrita en la presente.

25 *Enfermedades con mutaciones que llevan a una inducción de la respuesta a proteínas desplegadas (UPR)*

[00210] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una enfermedad con mutaciones que lleva a la inducción de UPR. La
30 enfermedad con mutaciones de ejemplo que llevan a una inducción de UPR incluyen síndrome de Marinesco-Sjogren, dolor neuropático, dolor neuropático diabético, pérdida de la audición

inducida por ruido, pérdida de la audición sensorineural no sindrómica, pérdida de la audición relacionada con la edad, síndrome de Wolfram, enfermedad de Darier White, síndrome de Usher, colagenopatías, nefropatía de base delgada, síndrome de Alport, condrodisplasia esquelética, condrodisplasia metafiseal de tipo Schmid y pseudocondrodisplasia.

- 5 **[00211]** En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una enfermedad con mutaciones que lleva a la inducción de UPR descrita en la presente al reducir o eliminar un síntoma de la enfermedad. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, 10 éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como un agente simple en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad con mutaciones que lleva a la inducción de UPR descrita en la presente.

15 *Métodos de modulación de la producción de proteínas*

- [00212]** En otro aspecto, se revela en la presente un método de modulación de la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en una célula, donde el método comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, 20 hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, modulando así la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en la célula. En algunas modalidades, el contacto del compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo con la célula incrementa la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier 25 combinación de ellos en la célula. En algunas modalidades, el contacto del compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo con la célula reduce la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos 30 en la célula.

[00213] En otro aspecto, se revela en la presente un método de prevención o tratamiento

de una condición, enfermedad o trastorno descritos en la presente en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo modula la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos por las células del paciente, tratando así la condición, enfermedad o trastorno. En algunas modalidades, la condición, enfermedad o trastorno se caracteriza por expresión aberrante de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos por las células del paciente. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incrementa la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos por las células del paciente, tratando así la condición, enfermedad o trastorno. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo reduce la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos por las células del paciente, tratando así la condición, enfermedad o trastorno.

[00214] En otro aspecto, se revela en la presente un método de modulación de la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en una célula, donde el método comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, modulando así la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en la célula. En algunas modalidades, el contacto con el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo con la célula incrementa la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en la célula. En algunas modalidades, el contacto con el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o

estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo con la célula reduce la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en la célula.

[00215] En otro aspecto, se revela en la presente un método de prevención o tratamiento

5 de una condición, enfermedad o trastorno descritos en la presente en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente
10 aceptable del mismo modula la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos por las células de pacientes, tratando así la condición, enfermedad o trastorno. En algunas modalidades, la condición, enfermedad o trastorno se caracteriza por actividad aberrante de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en las células
15 de los pacientes. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incrementa la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en las células de los pacientes, tratando así la condición, enfermedad o trastorno. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I)
20 o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo reduce la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en las células de los pacientes, tratando así la condición, enfermedad o trastorno.

[00216] En algunas modalidades, la administración de una cantidad eficaz de un
25 compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo modula tanto la expresión como la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación
30 de ellos en las células de los pacientes, tratando así la condición, enfermedad o trastorno.

[00217] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) se modifica químicamente

antes (ex vivo) o después de (in vivo) contactar con una célula, formando un compuesto biológicamente activo que modula la expresión y/o la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en la célula. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es metabolizado por el paciente formando un compuesto biológicamente activo que modula la expresión y/o la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en las células de los pacientes, tratando así una condición, enfermedad o trastorno revelados en la presente. En algunas modalidades, el compuesto biológicamente activo es el compuesto de la fórmula (II).

10 **[00218]** En un aspecto, se revela en la presente un método de tratamiento de una enfermedad relacionada con una modulación de la actividad o los niveles de eIF2B, la actividad o los niveles de eIF2 α o la actividad o los niveles de un componente de la vía de eIF2 o la vía de ISR en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I). En algunas modalidades, la modulación
15 comprende un incremento en la actividad o los niveles de eIF2B, un incremento en la actividad o los niveles de eIF2 α o un incremento en la actividad o los niveles de un componente de la vía de eIF2 o la vía de ISR. En algunas modalidades, la enfermedad puede estar causada por una mutación en una secuencia génica o proteica relacionada con un miembro de la vía de eIF2 (por ejemplo, la vía de señalización de eIF2 α).

20

Métodos de incremento de la actividad y la producción de proteínas

[00219] En otro aspecto, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de utilidad en aplicaciones en las que es deseable el incremento del resultado de la producción
25 de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos, tales como sistemas libres de células in vitro para la producción de proteínas.

[00220] En algunas modalidades, la presente invención caracteriza un método de incremento de la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente
30 de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos por una célula o sistema de expresión in vitro, donde el método comprende poner en contacto la célula o el sistema de expresión in vitro con

una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el método es un método de incremento de la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos por una célula que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo). En otras modalidades, el método es un método de incremento la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos por un sistema de expresión de proteínas in vitro que comprende poner en contacto el sistema de expresión in vitro con un compuesto descrito en la presente (por ejemplo el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo). En algunas modalidades, poniendo en contacto la célula o sistema de expresión in vitro con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incrementa la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en la célula o sistema de expresión in vitro en aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95% o aproximadamente 100%. En algunas modalidades, el contacto de la célula o sistema de expresión in vitro con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incrementa la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en la célula o sistema de expresión in vitro en aproximadamente 1 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces,

aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces,
aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces,
aproximadamente 10 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 30 veces,
aproximadamente 40 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 60 veces,
5 aproximadamente 70 veces, aproximadamente 80 veces, aproximadamente 90 veces,
aproximadamente 100 veces, aproximadamente 200 veces, aproximadamente 300 veces,
aproximadamente 400 veces, aproximadamente 500 veces, aproximadamente 600 veces
aproximadamente 700 veces, aproximadamente 800 veces, aproximadamente 900 veces,
aproximadamente 1000 veces, aproximadamente 10000 veces, aproximadamente 100000
10 veces o aproximadamente 1000000 veces.

[00221] En algunas modalidades, la presente invención caracteriza un método de
incremento de la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente
de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos por células de un paciente, que comprende
administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal,
15 solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del
mismo, donde el paciente fue diagnosticado con una enfermedad, trastorno o condición revelados
en la presente y donde la enfermedad, trastorno o condición se caracteriza por expresión
aberrante de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR
o cualquier combinación de ellos (por ejemplo, una leucodistrofia, una leucoencefalopatía, una
20 enfermedad hipomielinizante o desmielinizante, enfermedad de desgaste muscular o
sarcopenia). En algunas modalidades, la administración al paciente que lo necesita de una
cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato,
tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo
incrementa la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de
25 la vía de ISR o cualquier combinación de ellos por las células de pacientes aproximadamente
1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente
5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente
9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%,
aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente
30 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%,
aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente

85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95% o aproximadamente 100%, tratando así la enfermedad, trastorno o condición. En algunas modalidades, la administración al paciente que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incrementa la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos por las células de pacientes aproximadamente 1 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 30 veces, aproximadamente 40 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 60 veces, aproximadamente 70 veces, aproximadamente 80 veces, aproximadamente 90 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 200 veces, aproximadamente 300 veces, aproximadamente 400 veces, aproximadamente 500 veces, aproximadamente 600 veces, aproximadamente 700 veces, aproximadamente 800 veces, aproximadamente 900 veces, aproximadamente 1000 veces, aproximadamente 10000 veces, aproximadamente 100000 veces o aproximadamente 1000000 veces, tratando así la enfermedad, trastorno o condición.

[00222] En otro aspecto, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de utilidad en aplicaciones donde se desea el incremento de la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos.

[00223] En algunas modalidades, la presente invención caracteriza un método de incremento de la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en una célula, donde el método comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la puesta en contacto de la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incrementa la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de

la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en la célula en aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95% o aproximadamente 100%. En algunas modalidades, la puesta en contacto de la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incrementa la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en la célula en aproximadamente 1 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 30 veces, aproximadamente 40 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 60 veces, aproximadamente 70 veces, aproximadamente 80 veces, aproximadamente 90 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 200 veces, aproximadamente 300 veces, aproximadamente 400 veces, aproximadamente 500 veces, aproximadamente 600 veces, aproximadamente 700 veces, aproximadamente 800 veces, aproximadamente 900 veces, aproximadamente 1000 veces, aproximadamente 10000 veces, aproximadamente 100000 veces o aproximadamente 1000000 veces.

[00224] En algunas modalidades, la presente invención caracteriza un método de incremento de la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el paciente fue diagnosticado con una enfermedad, trastorno o condición revelados en la presente y donde la enfermedad, trastorno o condición se caracteriza por niveles reducidos de actividad proteica. En algunas modalidades, la administración al

paciente que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incrementa la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en el paciente en

5 aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente

10 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95% o aproximadamente 100%, tratando así la enfermedad, trastorno o condición. En algunas modalidades, la administración al paciente que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero

15 farmacéuticamente aceptable del mismo incrementa la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en el paciente en aproximadamente 1 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces,

20 aproximadamente 9 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 30 veces, aproximadamente 40 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 60 veces, aproximadamente 70 veces, aproximadamente 80 veces, aproximadamente 90 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 200 veces, aproximadamente 300 veces, aproximadamente 400 veces, aproximadamente 500 veces,

25 aproximadamente 600 veces aproximadamente 700 veces, aproximadamente 800 veces, aproximadamente 900 veces, aproximadamente 1000 veces, aproximadamente 10000 veces, aproximadamente 100000 veces o aproximadamente 1000000 veces, tratando así la enfermedad, trastorno o condición.

[00225] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) está químicamente

30 modificado, antes (ex vivo) o después de (in vivo) contactar con la célula o el sistema de expresión in vitro, formando un compuesto biológicamente activo que incrementa la expresión

y/o la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en las células y/o el sistema de expresión in vitro. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es metabolizado por el paciente formando un compuesto biológicamente activo que incrementa la expresión y/o la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en las células de los pacientes, tratando así una condición, enfermedad o trastorno revelados en la presente. En algunas modalidades, el compuesto biológicamente activo es el compuesto de la fórmula (II).

Métodos de reducción de la actividad y producción de proteínas

10 **[00226]** En otro aspecto, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser útil en aplicaciones en las que se desea la reducción del rendimiento de la producción de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos.

15 **[00227]** En algunas modalidades, la presente invención caracteriza un método de reducción de la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en una célula, donde el método comprende poner en contacto las células con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la puesta en contacto de las células con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo reduce la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en la célula en aproximadamente 1%, aproximadamente 2%,
20 aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%,
25 aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95% o aproximadamente 100%.

[00228] En algunas modalidades, la presente invención caracteriza un método de reducción de la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el paciente fue diagnosticado con una enfermedad, trastorno o condición descrita en la presente y donde la enfermedad, trastorno o condición se caracteriza por mayores niveles de producción de proteínas. En algunas modalidades, la administración al paciente que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo reduce la expresión de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en el paciente en aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95% o aproximadamente 100%, tratando así la enfermedad, trastorno o condición.

[00229] En otro aspecto, el compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de utilidad en aplicaciones en las que es deseable la reducción de la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos.

[00230] En algunas modalidades, la presente invención caracteriza un método de reducción de la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en una célula, donde el método comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la puesta en contacto de la célula con una

cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo reduce la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en la célula en aproximadamente 1%, aproximadamente 2%,
5 aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente
10 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95% o aproximadamente 100%, tratando así la enfermedad, trastorno o condición.

[00231] En algunas modalidades, la presente invención caracteriza un método de reducción de la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de
15 la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el paciente fue diagnosticado con una enfermedad, trastorno o condición descrita en la presente y donde la enfermedad, trastorno o condición se caracteriza por mayores niveles
20 de actividad de proteína. En algunas modalidades, la administración al paciente que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo reduce la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, un componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en el paciente en aproximadamente 1%, aproximadamente 2%,
25 aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente
30 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95% o aproximadamente 100%, tratando así la enfermedad, trastorno o

condición.

[00232] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) está químicamente modificado, antes (ex vivo) o después de (in vivo) contactar con una célula, formando un compuesto biológicamente activo que reduce la expresión y/o la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en la célula. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es metabolizado por el paciente formando un compuesto biológicamente activo que reduce la expresión y/o la actividad de eIF2B, eIF2 α , un componente de la vía de eIF2, componente de la vía de ISR o cualquier combinación de ellos en las células de los pacientes, tratando así una condición, enfermedad o trastorno revelados en la presente. En algunas modalidades, el compuesto biológicamente activo es el compuesto de la fórmula (I).

Terapia combinada

[00233] En un aspecto, la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, así como también un segundo agente (por ejemplo, un segundo agente terapéutico). En algunas modalidades, la composición farmacéutica incluye un segundo agente (por ejemplo, un segundo agente terapéutico) en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para el tratamiento del cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica o una enfermedad o trastorno asociados con un deterioro de la función de eIF2B, eIF2 α o un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR.

[00234] Los compuestos descritos en la presente se pueden usar en combinación con otros agentes activos conocidos por ser útiles en el tratamiento del cáncer, de una enfermedad neurodegenerativa, de una enfermedad inflamatoria, de una enfermedad musculoesquelética, de una enfermedad metabólica o de una enfermedad o trastorno asociados con un deterioro de la función de eIF2B, de eIF2 α o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR o con agentes adyuvantes que pueden no ser eficaces solos, pero que pueden contribuir a la eficacia del agente activo.

[00235] En algunas modalidades, la coadministración incluye administrar un agente activo

dentro de las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 o 24 horas de un segundo agente activo. La coadministración incluye administrar dos agentes activos simultáneamente, de manera aproximadamente simultánea (por ejemplo, dentro de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, o 30 minutos uno detrás de otro), o secuencialmente en cualquier orden. En algunas modalidades, la coadministración se puede llevar a cabo por co-formulación, es decir, preparando una única composición farmacéutica que incluye ambos agentes activos. En otras modalidades, los agentes activos pueden formularse por separado. En otra modalidad, los agentes activos y/o adyuvantes pueden estar enlazados o conjugados entre sí. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente pueden combinarse con tratamientos para un cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica o una enfermedad o trastorno asociados con un deterioro de la función de eIF2B, de eIF2 α , o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía de ISR.

[00236] En algunas modalidades, el segundo agente es un agente contra el cáncer. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente quimioterapéutico. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para mejorar la memoria. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para tratar una leucodistrofia. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para tratar la desaparición de la enfermedad de la materia blanca. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para el tratamiento de la ataxia infantil con hipomielinización del SNC. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para tratar un síndrome de discapacidad intelectual (por ejemplo, síndrome del cromosoma X frágil). En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para el tratamiento del cáncer de páncreas. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para el tratamiento del cáncer de mama. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para tratar el mieloma múltiple. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para tratar el mieloma. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para tratar un cáncer de una célula secretora. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para reducir la fosforilación de eIF2 α . En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para inhibir una vía activada por la fosforilación de eIF2 α . En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para inhibir una vía activada por eIF2 α .

En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para inhibir la respuesta de estrés integrada. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente antiinflamatorio. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para tratar la disfunción cognitiva posquirúrgica. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para el tratamiento de la lesión cerebral traumática. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para el tratamiento de una enfermedad musculoesquelética. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente para tratar una enfermedad metabólica. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente antidiabetes.

10 *Agentes anticáncer*

[00237] “Agente anticáncer” se usa de acuerdo con su significado común pleno y se refiere a una composición (por ejemplo, compuesto, fármaco, antagonista, inhibidor, modulador) que tiene propiedades antineoplásicas o la capacidad de inhibir el crecimiento o la proliferación de las células. En algunas modalidades, un agente anticáncer es un agente quimioterapéutico. En algunas modalidades, un agente anticáncer es un agente identificado en la presente por tener utilidad en métodos de tratamiento de cáncer. En algunas modalidades, un agente anticáncer es un agente aprobado por la FDA o agencia de regulación similar de un país distinto de los Estados Unidos, para el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes anticáncer incluyen, pero sin limitación, inhibidores de MEK (por ejemplo, MEK1, MEK2 o MEK1 y MEK2) (por ejemplo, XL518, CI-1040, PD035901, selumetinib/ AZD6244, GSK1120212/ trametinib, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), agentes alquilante (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucilo, busulfano, melfalano, mecloretamina, uramustina, tiotepa, nitrosoureas, mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalano), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfano), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina), triazenos (decarbazona), antimetabolitos (por ejemplo, 5-azatioprina, leucovorina, capecitabina, fludarabina, gemcitabina, pemetrexed, raltitrexed, análogo de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridina, Citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina), etc.), alcaloides vegetales (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina,

vindesina, podofilotoxina, paclitaxel, docetaxel, etc.), inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, irinotecano, topotecano, amsacrina, etopósido (VP 16), fosfato de etopósido, tenipósido, etc.), antibióticos antitumorales (por ejemplo, doxorubicina, adriamicina, daunorubicina, epirubicina, actinomicina, bleomicina, mitomicina, mitoxantrona, plicamicina, etc.), compuestos una base de platino (por ejemplo, cisplatino, oxaloplatino, carboplatino), antracenodiona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiurea), derivado de metilhidrazina (por ejemplo, procarbazona), supresor adrenocortical (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa), inhibidores de la señalización de proteína quinasa activada por mitógeno (por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannina o LY294002, inhibidores de Syk, inhibidores de mTOR, anticuerpos (por ejemplo, rituxano), gossifol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido all trans-retinoico (ATRA), briostatina, ligando que induce apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido all trans retinoico, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec.RTM.), geldanamicina, 17-N-Alilamino-17-Demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 1 1-7082, PKC412, PD184352, 20-epi-I, 25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; yrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastona; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; trióxido arsénico; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrona; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzocloros; benzoilstaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilspermina; bisnafide; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3;

CARN 700; inhibidor derivado de cartílagos; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; cloros; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol;

5 criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenilspiromustina; docosanol; dolasetrona; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol;

10 duocarmicina SA; ebselena; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristeride; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorrunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de

15 gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametilenbisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunostimulantes; inhibidor del receptor 1 del factor de crecimiento de tipo insulínico; agonistas de interferón; interferones; interleuquinas; iobenguano; yododoxorrubicina;

20 ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrona; jasplakinolide; kahalalide F; lamelarin-N triacetato; lanreotide; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; alfa interferón de leucocitos; leuprolide + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílico; lissoclinamida 7; lobaplatino;

25 lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina de luteccio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; mannostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteínasa de matriz; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario no coincidente; mitoguazona; mitolactol; análogos de

30 mitomicina; mitonafide; saporina de factor de crecimiento de fibroblastos de mitotoxina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotrofina coriónica

humana; lípido de monofosforilo A + pared celular de micobacterium sk; mopidamol; inhibidor génico de resistencia multifármaco; terapia una base de supresor 1 de tumores múltiples; agente anticáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona +
5 pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; 06-bencilguanina; octreotide; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrona; ondansetrona; oracina; inductor de citoquina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol;
10 panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosanpolisulfato de sodio; pentostatina; pentrozol; perflubrona; perfosfamida; alcohol perilífico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sodio; porfiromicina;
15 prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; inmunomodulador una base de proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina polioxietilera piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrona; inhibidores de ras farnesil proteína
20 transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina demetilada; etidronato de renio Re 186; rhizoxina; ribozimas; RII retinamida; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona BI; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcositol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos con sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión
25 con antígeno monocatenario; sizofurano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión con somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de división de células madre; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista;
30 suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; tallimustina; tamoxifeno metiodida; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa;

temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre

5 totipotente; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrona; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotide; variolina B; sistema de vectores, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol;

10 zanoterona; zeniplatino; zilascorb; estimalámero de zinostatina, adriamicina, Dactinomicina, Bleomicina, Vinblastina, Cisplatino, acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; bisnafide

15 dimesilato; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sodio; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carrubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; clorhidrato

20 de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinide; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo;

25 fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; iimofosina; interleuquina II (incluyendo interleuquina recombinante II o rIL.sub.2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iprop latin; clorhidrato de irinotecano; acetato de lanreotide; letrozol; acetato de leuprolide; clorhidrato de liarozol;

30 lometrexol sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogarilo;

mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sodio; metoprina; meturedpa; mitindomida;
 mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de
 mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran;
 pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano;
 5 piposulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sodio;
 porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de
 puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina;
 simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina;
 espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sodio; tegafur;
 10 clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina;
 tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona;
 fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de
 tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeotide; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato
 de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato;
 15 sulfato de vinleurosina; cartrato de vinleurosina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidine;
 vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorrubicina, agentes que detienen las células en
 las fases G2–M y/o modulan la formación o la estabilidad de los microtúbulos (por ejemplo,
 Taxol.TM (es decir, paclitaxel), Taxotere.TM, compuestos que comprenden el esqueleto de
 taxano, Erbulozol (es decir, R–55104), Dolastatina 10 (es decir, DLS–10 y NSC–376128),
 20 Mivobulina isetionato (es decir, como CI–980), Vincristina, NSC–639829, Discodermolide (es
 decir, como NVP–XX–A–296), ABT–751 (Abbott, es decir, E–7010), Altorhirtins (por ejemplo,
 Altorhirtin A y Altorhirtin C), Espongistatinas (por ejemplo, Espongistatina 1, Espongistatina 2,
 Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7,
 Espongistatina 8 y Espongistatina 9), Clorhidrato de Cemadotina (es decir, LU–103793 y SC–
 25 D–669356), Epotilonas (por ejemplo, Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (es decir,
 desoxiepotilona A o dEpoA), Epotilona D (es decir, KOS–862, dEpoB y desoxiepotilona B),
 Epotilona E, Epotilona F, Epotilona B N–óxido, Epotilona A N–óxido, 16–aza–epotilona B, 21–
 aminoepotilona B (es decir, BMS–310705), 21–hidroxiepotilona D (es decir, Desoxiepotilona F
 y dEpoF), 26–fluoroepotilona, Auristatina PE (es decir, NSC–654663), Soblidotina (es decir,
 30 TZT–1027), LS–4559–P (Pharmacia, es decir, LS–4577), LS–4578 (Pharmacia, es decir, LS–
 477–P), LS–4477 (Pharmacia), LS–4559 (Pharmacia), RPR–1 12378 (Aventis), Sulfato de

Vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, es decir, WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, es decir, ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena),

5 Criptoficina 52 (es decir, LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, es decir, AVE-8063A y CS-39.HC1), AC-7700 (Ajinomoto, es decir, AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (es decir, NSC-106969), T-138067 (Tularik, es decir, T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, es decir, DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University),

10 Oncocidina A 1 (es decir, BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolide B, Laulimalide, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, es decir, SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, es decir, MF-569), Narcosina (también conocida como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, es decir, MF-

15 191), TMPN (Arizona State University), Vanadoceno acetilacetato, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (es decir, NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, es decir, T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobins (tales como Desmetileleuterobin, Desaeileleuterobin, Isoeleuterobin A y Z-Eleuterobin), Caribaeoside, Caribaeolin, Halichondrin B, D-64131 (Asta Medica), D-68144

20 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolide A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Fenilhistina (es decir, NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, es decir, D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (es decir, SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI),

25 Resverastatin fosfato sodio, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) y SSR-25041 1 (Sanofi), esteroides (por ejemplo, dexametasona), finasteride, inhibidores de aromatasa, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) tales como goserelina o leuprolida, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona),

30 estrógenos (por ejemplo, dietilstilbestrol, etinilestradiol), antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximasterona),

antiandrógeno (por ejemplo, flutamida), inmunoestimulantes (por ejemplo, Bacillus Calmette–Guerin (BCG), levamisol, interleuquina–2, alfa–interferón, etc.), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti–CD20, anti–HER2, anti–CD52, anti–HLA–DR y anti–VEGF), inmunotoxinas (por ejemplo, conjugado de anticuerpo monoclonal anti–CD33–calicheamicina, conjugado de anticuerpo monoclonal anti–CD22–pseudomonas exotoxina, etc.), radioinmunoterapia (por ejemplo, anticuerpo monoclonal anti–CD20 conjugado con ^{111}In , ^{90}Y o ^{131}I , etc.), triptolide, homoharringtonina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, topotecano, itraconazol, vindesina, cerivastatina, vincristina, desoxiadenosina, sertralina, pitavastatina, irinotecano, clofazimina, 5–noniloxitriptamina, vemurafenib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, inhibidores de EGFR, terapia dirigida al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o terapéutica (por ejemplo, gefitinib (Iressa™), erlotinib (Tarceva™), cetuximab (Erbix™), lapatinib (Tikerb™), panitumumab (Vectibix™), vandetanib (Caprelsa™), afatinib/BIBW2992, CI–1033/canertinib, neratinib/HKI–272, CP–724714, TAK–285, AST–1306, ARRY334543, ARRY–380, AG–1478, dacomitinib/PF299804, OSI–420/desmetil erlotinib, AZD8931, AEE788, pelitinib/EKB–569, CUDC–101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG–490, XL647, PD153035, BMS–599626), sorafenib, imatinib, sunitinib, dasatinib, o similares.

[00238] Las expresiones “quimioterapéutico” o “agente quimioterapéutico” se utilizan de acuerdo con su significado habitual y se refieren a una composición o compuesto químicos que tienen propiedades antineoplásicas o la capacidad de inhibir el desarrollo o proliferación de células.

[00239] Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente pueden coadministrarse con agentes inmunoterapéuticos convencionales que incluyen sin limitación, inmunoestimulantes (por ejemplo, Bacillus Calmette–Guerin (BCG), levamisol, interleuquina–2, alfa–interferón, etc.), anticuerpos monoclonales (Por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti–CD20, anti–HER2, anti–CD52, anti–HLA–DR y anti–VEGF), inmunotoxinas (por ejemplo, conjugado de anticuerpo monoclonal anti–CD33–calicheamicina, conjugado de anticuerpo monoclonal anti–CD22– exotoxina de pseudomonas, etc.), y radioinmunoterapia (por ejemplo, anticuerpo monoclonal anti–CD20 conjugado a ^{111}In , ^{90}Y , o ^{131}I , etc.).

[00240] En otra modalidad, los compuestos descritos en la presente pueden ser coadministrarse con agentes radioterapéuticos convencionales que incluyen sin limitación, radionúclidos tales como ^{47}Sc , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{89}Sr , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{105}Rh , ^{107}Ag , ^{111}In , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{149}Pm ,

^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{211}At y ^{212}Bi , opcionalmente conjugados con anticuerpos dirigidos contra antígenos tumorales.

Agentes adicionales

5 **[00241]** En algunas modalidades, el segundo agente para uso en combinación con un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero del mismo) o una composición del mismo descrita en la presente, es un agente para uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una
10 enfermedad metabólica. En algunas modalidades, un segundo agente para usar en combinación con un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero del mismo) o una composición del mismo descritos en la presente es un agente aprobado por la FDA o por una agencia reguladora similar de un país distinto de los Estados Unidos., para tratar una enfermedad, trastorno o
15 condición descritos en la presente.

[00242] En algunas modalidades, un segundo agente para usar en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica incluye, pero sin limitación, un fármaco antipsicótico, fármaco antidepresivo, fármaco ansiolítico, analgésico, un estimulante,
20 un sedante, un analgésico contra el dolor, un agente antiinflamatorio, una benzodiazepina, un inhibidor de colinesterasa, un fármaco antiinflamatorio no esteroide (NSAID), un corticosteroide, un inhibidor de MAO, un beta-bloqueante, un bloqueador del canal de calcio, un antiácido u otro agente. Los segundos agentes de ejemplo pueden incluir donepezilo, galantamina, rivastigmina, memantina, levodopa, dopamina, pramipexol, ropinirol, rotigotina, doxapram,
25 oxazepam, quetiapina, selegilina, rasagilina, entacapona, benztropina, trihexifenidilo, riluzol, diazepam, clordiazepóxido, lorazepam, alprazolam, buspirona, gepirona, isapirona, hidroxizina, propranolol, hidroxizina, midazolam, trifluoperazina, metilfenidato, atomoxetina, metilfenidato, pemolina, perfenazina, divalproex, ácido valproico, sertralina, fluoxetina, citalopram, escitalopram, paroxetina, fluvoxamina, trazodona, desvenlafaxina, duloxetina,
30 venlafaxina, amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, maprotilina, bupropiona, nefazodona, vortioxetina, litio, clozapina,

flufenazina, haloperidol, paliperidona, loxapina, tiotixeno, pimozida, tioridazina, risperidona, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, acetaminofeno, azatioprina, metotrexato, ácido micofenólico, leflunomida, dibenzoilmetano, cilostazol, pentoxifilina, duloxetina, un cannabinoide (por ejemplo, nabilona), simeticona, magaldrato, sales de aluminio, sales de calcio, sales de sodio, sales de magnesio, ácido algínico, acarbosa, albiglutide, alogliptina, metformina, insulina, lisinopril, atenolol, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, rosuvastatina, y similares.

[00243] También se pueden usar agentes o suplementos de origen natural en conjunción con un compuesto de la fórmula (I) o una sal, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, éster, N-óxido o estereoisómero del mismo, o una composición del mismo para tratar una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica. Los ejemplos de agentes o suplementos de origen natural incluyen ácidos grasos omega-3, carnitina, citicolina, curcumina, ginkgo, vitamina E, vitamina B (por ejemplo, vitamina B5, vitamina B6 o vitamina B12), huperzina A, fosfatidilserina, romero, cafeína, melatonina, manzanilla, hierba de San Juan, triptófano y similares.

EJEMPLOS

[00244] Con el fin de que la invención descrita en la presente pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en esta solicitud se presentan para ilustrar los compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos proporcionados en la presente, y no deben interpretarse en modo alguno como limitativos de sus alcances.

Protocolos para la síntesis

[00245] Los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando modificaciones en los protocolos de síntesis específicos expuestos a continuación que serían bien conocidos por las personas expertas. Se comprenderá que cuando se indiquen condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por las personas expertas

mediante procedimientos de optimización rutinarios. En el capítulo titulado “Métodos para Preparar Compuestos” se describen adicionalmente esquemas generales relacionados con métodos para la obtención de ejemplos de compuestos de la invención.

[00246] Adicionalmente, como será evidente para las personas expertas, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como también las condiciones adecuadas para la protección y desprotección es bien conocida en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, se describen en Greene *et al.*, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Segunda Edición, Wiley, New York, 1991, y en las referencias allí mencionadas.

Abreviaciones

[00247] APCI para ionización química a presión atmosférica; Boc para *tert*-butiloxicarbonilo; *t*Bu para *tert*-butilo; DCI para ionización química por desorción; DMSO para dimetilsulfóxido; ESI para ionización por electronebulización; HATU para hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio; HPLC para cromatografía líquida de alto rendimiento; LC para cromatografía líquida; LC/MS para cromatografía líquida / espectrometría de masa; MS para espectro de masa; NMR para resonancia magnética nuclear; psi para libras por pulgada cuadrada; SFC para cromatografía de fluidos supercríticos; y UV para ultravioleta.

Ejemplo 1: Acetato de (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 100)

Ejemplo 1A: etil 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-carboxilato

[00248] Una mezcla de 4-oxociclohexancarboxilato de etilo (11,70 mL, 73,4 mmol), etano-1,2-diol (12,29 mL, 220 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (1,397 g, 7,34 mmol) en tolueno (200 mL) se agitó a 120 °C con aparato de trampa de Dean–Stark durante 180 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina y entonces se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (0~30% de acetato de etilo en heptano) para dar 12,77 g del compuesto del título en forma de un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 4H), 2,32 (tt, *J* = 10,4, 3,8 Hz, 1H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,62-1,38 (m, 5H), 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 1B: 8-acetil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-carboxilato de etilo

[00249] A una solución de diisopropilamina (5,19 mL, 36,4 mmol) tetrahidrofurano (25 mL) a 0 °C se añadió *n*-butil-litio lentamente manteniendo la temperatura interna a menos de 5 °C. Después de agitar durante 30 minutos, la solución se enfrió hasta -78 °C bajo nitrógeno y una
 5 solución del Ejemplo 1A (6,0 g, 28,0 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió lentamente y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. A continuación, cloruro de acetilo (2,59 mL, 36,4 mmol) se añadió lentamente para mantener la temperatura a menos de -60 °C y la mezcla se agitó a -70 °C durante 2 horas. La reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa
 10 orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice (0~70% de acetato de etilo en heptano) para dar 6,78 g del compuesto del título como un aceite transparente. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,19-4,11 (m, 2H), 3,85 (s, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,90 (ddd, *J* = 13,9, 9,6, 4,6 Hz, 2H), 1,54 (th, *J* = 13,6, 4,7 Hz, 4H), 1,18 (dd, *J* = 7,6, 6,5 Hz,
 15 3H).

Ejemplo 1C: 1-acetil-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo

[00250] Una mezcla del Ejemplo 1B (6,5 g, 25,4 mmol) y HCl (21,13 mL, 127 mmol) en acetona (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se extrajo en diclorometano. La capa orgánica se lavó con
 20 salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para dar 5,46 g del compuesto del título como un aceite transparente que se usó sin ulterior purificación. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,35 2,07 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 1D: 4-(bencilamino)-2-oxobiciclo[2,2,2]octan-1-carboxilato de etilo

[00251] Una mezcla del Ejemplo 1C, (9,7 g, 45,7 mmol), bencilamina (14,98 mL, 137 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (0,087 g, 0,457 mmol) en tolueno (100 mL) se agitó a reflujo con un aparato de trampa de Dean-Stark durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se agitó con una mezcla de acetato de etilo (50 mL) y HCl 3 N acuoso (100 mL) durante 30 minutos. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó
 25
 30 con una mezcla de acetato de etilo/heptano y se secó al aire para dar 11,3 g del compuesto del título en forma de una sal de HCl. El filtrado se neutralizó con 6 N NaOH acuoso y se extrajo

con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (0~70% de acetato de etilo en heptano) para dar otros 0,77 g del compuesto del título en forma de sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,73 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 7,87-7,12 (m, 5H), 4,09 (m, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,08 (dt, $J = 20,7, 13,4$ Hz, 6H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (ESI⁺) m/z 302,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1E: 4-amino-2-oxobiciclo[2,2,2]octan-1-carboxilato de etilo

[00252] A una mezcla l Ejemplo 1D (11,2 g, 33,2 mmol) en tetrahidrofurano (110 mL) en una botella de presión de 50 mL se añadió 20% de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, húmedo (2,2 g, 1,6 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C bajo 50 psi de hidrógeno durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminaron los sólidos mediante filtración y se lavaron con metanol (1 L). El filtrado y lavado se concentraron a presión reducida para dar 7,9 g del compuesto del título en forma de sal de clorhidrato. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,46 (s, 3H), 4,07 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,17-2,05 (m, 2H), 2,04-1,78 (m, 6H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 1F: 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-oxobiciclo[2,2,2]octan-1-carboxilato de etilo

[00253] A una suspensión del Ejemplo 1E (7,8 g, 31,5 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (22,00 mL, 126 mmol) y ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acético (7,41 g, 36,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 mL), se le agregó hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (14,97 g, 39,4 mmol) y la solución marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para dar 12,1 g del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,45 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Hz, 1H), 6,79 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,06 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,01 – 1,84 (m, 6H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (ESI⁺) m/z 398,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1G: ácido 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-2-oxobiciclo[2,2,2]octan-1-carboxílico

[00254] Una suspensión del Ejemplo 1F (11,37 g, 28,6 mmol) e hidróxido de sodio (7,15

mL, 57,2 mmol, solución 8 M) en metanol (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se acidificó con HCl 1 N. El precipitado se recolectó por filtración y se secó en horno de vacío para dar 9,9 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,49 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,83 – 6,74 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,01 – 1,81 (m, 7H). MS (ESI $^-$) m/z 368,1 (M-H) $^-$.

Ejemplo 1H: N-(4-amino-3-oxobicyclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida

[00255] Una mezcla del Ejemplo 1G (3,24 g, 8,76 mmol), difenilfosforilazida (2,84 mL, 13,14 mmol) y trietilamina (3,66 mL, 26,3 mmol) en tolueno (100 mL) se calentó a 110 °C durante 2 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 150 mL de solución de HCl 3 N. La mezcla se agitó durante 16 horas para dar una suspensión. El precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó al aire para dar el compuesto del título (1,63 g) en forma de una sal de HCl en forma de un sólido blanco. El filtrado luego se alcalinizó con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó en gel de sílice (0–10% de metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título (0,6 g) en forma de la base libre. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,49 (s, 3H), 8,08 (s, 1H), 7,45 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,79 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,12 – 1,79 (m, 8H).

Ejemplo 1I: N-(4-amino-3-hidroxibicyclo[2,2,2]octan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida clorhidrato

[00256] Una mezcla del Ejemplo 1H (2,5 g, 6,63 mmol) y borhidruro de sodio (1,254 g, 33,1 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol/diclorometano (50 mL) se agitó durante 24 horas. Las sustancias volátiles se removieron a presión reducida y el residuo se dividió entre agua y diclorometano. La fracción orgánica se separó, se secó (MgSO $_4$) y se concentró. El residuo luego se trató con HCl 4 N en dioxano. La suspensión se sonicó y se concentró. El residuo se secó al vacío para dar 2,82 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,97 (s, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,40 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,74 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,1 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,24 (td, J = 10,8, 9,9, 5,3 Hz, 1H), 1,96 – 1,51 (m, 9H); MS (ESI $^+$) m/z 343,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1J: N,N'-(2-oxobicyclo[2,2,2]octan-1,4-diil)bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida]

[00257] Una mezcla del Ejemplo 1H (0,5 g, 1,325 mmol), ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acético (0,339 g, 1,657 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,157 mL, 6,63 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se trató con hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (0,756 g, 1,988 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para ver una conversión completa. Se añadió agua y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó en horno de vacío a 50 °C durante 2 horas para dar 0,64 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,88 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,45 (td, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 2H), 7,03 (ddd, *J* = 15,0, 11,4, 2,8 Hz, 2H), 6,80 (dddd, *J* = 10,3, 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,45 – 2,33 (m, 2H), 2,10 – 1,90 (m, 4H), 1,81 (td, *J* = 11,6, 6,3 Hz, 2H); MS (ESI⁺) *m/z* 527,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1K: N,N'-(2-hidroxibiciclo[2,2,2]octan-1,4-diil)bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida]

[00258] A una solución de Ejemplo 1J (0,63 g, 1,195 mmol) en diclorometano (10 mL) y metanol (10 mL), borhidruro de sodio (0,226 g, 5,97 mmol) se añadió en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Las sustancias volátiles se removieron y el residuo se trituró con diclorometano/metanol para dar 0,32 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. El filtrado se concentró y el residuo se purificó en gel de sílice (10–100% de acetato de etilo en heptano) para dar 0,21 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,49 – 7,39 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,00 (ddd, *J* = 12,4, 11,4, 2,8 Hz, 2H), 6,78 (tdd, *J* = 9,1, 2,9, 1,2 Hz, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,41 (d, *J* = 13,3 Hz, 4H), 4,00 (dd, *J* = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 2,23 (ddd, *J* = 12,1, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 2,09 – 1,97 (m, 1H), 1,93 – 1,80 (m, 2H), 1,84 – 1,68 (m, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 529,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1L: N,N'-[(2S)-2-hidroxibiciclo[2,2,2]octan-1,4-diil]bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida]

[00259] El compuesto del título se aisló por SFC preparativa quiral (cromatografía fluida supercrítica) del Ejemplo 1K cuando el segundo pico se eluyó de la columna. La SFC preparativa se realizó en un sistema THAR/Waters SFC 80 ejecutado bajo control de software SuperChrom™. El sistema de SFC preparativa se equipó con un conmutador de columna preparativa de 8 vías, bomba de CO₂, bomba de modificación, regulador de retropresión

automático (ABPR), detector UV y colector de fracciones de 6 posiciones. La fase móvil estaba compuesta por CO₂ supercrítico proporcionado por un Dewar de CO₂ no certificado seco presurizado a 350 psi con un modificador de metanol a una tasa de flujo de 70 g/minuto. La columna estaba a temperatura ambiente y el regulador de retropresión se reguló para mantener 100 bar. La muestra se disolvió en una mezcla de metanol/diclorometano (1:1) a una concentración de 10 mg/mL. La muestra se cargó en la corriente modificadora en inyecciones de 1 mL (10 mg). La fase móvil se mantuvo isocráticamente a 30% de metanol:CO₂. La recolección de las fracciones se disparó en el tiempo. El instrumento se equipó con una columna Chiralpak® AD-H con dimensiones 21 mm i.d. × 250 mm de largo con partículas de 5 µm. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,49 – 7,39 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,00 (ddd, *J* = 12,4, 11,4, 2,9 Hz, 2H), 6,78 (dddd, *J* = 9,0, 8,0, 2,9, 1,2 Hz, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,41 (d, *J* = 13,5 Hz, 4H), 4,00 (dd, *J* = 9,4, 3,0 Hz, 1H), 2,23 (ddd, *J* = 12,3, 9,4, 2,3 Hz, 1H), 2,03 (ddd, *J* = 12,3, 10,5, 4,7 Hz, 1H), 1,89 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 1H), 1,74 (ddd, *J* = 12,6, 6,7, 2,4 Hz, 5H); MS (ESI⁺) *m/z* 529,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1M: Acetato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00260] A una suspensión del producto del Ejemplo 1K (7,80 g, 14,73 mmol), *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (1,88 g, 15,4 mmol) y trietilamina (2,70 mL, 19,4 mmol) en CH₂Cl₂ (80 mL) a 0 °C se le agregó cloruro de acetilo (1,35 mL, 19 mmol). Se retiró el baño de agua helada y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con HCl 1 N (40 mL), agua (25 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (25 mL) y salmuera (25 mL). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se absorbió en gel de sílice y se purificó en gel de sílice (25-30% de acetato de etilo/diclorometano) para proporcionar 7,78 g de material racémico como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron mediante SFC (cromatografía de fluidos supercríticos) preparativa quiral.

La SFC preparativa se realizó en un sistema THAR/Waters SFC 80 ejecutado bajo control de software SuperChrom™. El sistema de SFC preparativa se equipó con un conmutador de columna preparativa de 8 vías, bomba de CO₂, bomba de modificación, regulador de retropresión automático (ABPR), detector UV y colector de fracciones de 6 posiciones. La fase móvil estaba compuesta por CO₂ supercrítico proporcionado por un Dewar de CO₂ no certificado seco presurizado a 350 psi con un modificador de metanol a una tasa de flujo de 80 mL/minuto.

La columna estaba a temperatura ambiente y el regulador de retropresión se reguló para mantener 100 bar. La muestra se disolvió en una mezcla de metanol/diclorometano (1:1) a una concentración de 10 mg/mL. La muestra se cargó en la corriente modificadora en inyecciones de 1 mL (10 mg). La fase móvil se mantuvo isocráticamente a 40 % de metanol: CO₂. La recolección de las fracciones se disparó en el tiempo. El instrumento se equipó con una columna Chiralpak® AD–H con dimensiones 21 mm i.d. × 250 mm de largo con partículas de 5 µm.

[00261] El segundo compuesto de elución de esta separación quiral fue el compuesto del título (2,97 g, 5,19 mmol, 35% de rendimiento). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (td, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 2H), 7,00 (ddd, *J* = 16,6, 11,4, 2,9 Hz, 2H), 6,79 (dddd, *J* = 8,6, 7,1, 2,9, 1,1 Hz, 2H), 5,28 (dd, *J* = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 4,48 – 4,39 (m, 4H), 2,39 (ddd, *J* = 14,1, 9,4, 2,9 Hz, 1H), 2,21 (dd, *J* = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 2,02 (td, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,93 (dd, *J* = 9,1, 6,9 Hz, 2H), 1,89 – 1,76 (m, 5H); MS (ESI⁺) *m/z* 570,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 2: Dihidrógenofosfato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 101)

Ejemplo 2A: Di-terc-butil fosfato de (S)-1,4-bis(2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido)biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00262] A una solución del producto del Ejemplo 1L (0,200 g, 0,378 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,1 mL) se le agregó una solución de acetonitrilo 0,45 M de 1*H*-tetrazol (2,1 mL, 0,945 mmol) seguida por dietilfosforamidita de di-*terc*-butilo (0,21 mL, 0,76 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora y entonces se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se agregó peróxido de hidrógeno (0,39 mL, 3,82 mmol) a la reacción a temperatura ambiente que entonces se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (3% de etanol/diclorometano). El material todavía impuro se volvió a purificar en gel de sílice (40% de acetato de etilo/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,124 g, 0,172 mmol, 46% de rendimiento), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (APCI⁺) *m/z* 721 (M+H)⁺.

Ejemplo 2B: Dihidrógenofosfato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00263] Una solución del Ejemplo 2A (0,1244 g, 0,172 mmol) en CH₂Cl₂ (0,60 mL) y ácido 2,2,2-

trifluoroacético (0,20 mL, 2,61 mmol) se agitó durante 16 horas y entonces se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna Phenomenex® Luna® 250×30 mm 10 µm C18, 60 mL/min, gradiente de 15-95% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título (0,035 g, 0,058 mmol, 34% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,76 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (td, *J* = 8,9, 4,2 Hz, 2H), 7,07 (ddd, *J* = 33,3, 11,4, 2,9 Hz, 2H), 6,85 (dddd, *J* = 31,0, 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 2H), 4,59 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,41 (dd, *J* = 3,3 Hz, 2H), 2,45 – 2,28 (m, 2H), 2,18 (td, *J* = 12,8, 12,3, 5,7 Hz, 1H), 2,11 – 1,97 (m, 2H), 1,79 (dt, *J* = 14,5, 9,6 Hz, 5H); MS (ESI⁻) *m/z* 607 (M-H)⁻.

Ejemplo 3: Ácido (2S)-2-amino-4-((2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-il)oxi)-4-oxobutanoico (Compuesto 102)

[00264] Una suspensión del producto del Ejemplo 1L (30 mg, 0,057 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,025 mL, 0,142 mmol) se trató con hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (24 mg, 0,062 mmol) y con ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)succínico (20 mg, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con ácido trifluoroacético (0,2 mL) y se purificó mediante HPLC (columna Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™ 250 mm × 21,2 mm, velocidad de flujo 25 mL/minuto, 0-60% de gradiente de acetonitrilo en amortiguador (ácido trifluoroacético al 0,1% en agua)) para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético (24 mg, 0,03 mmol, 53% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,32 (d, *J* = 22,4 Hz, 3H), 7,66 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 3H), 7,07 – 6,95 (m, 2H), 6,84 – 6,74 (m, 2H), 5,55 – 5,34 (m, 1H), 4,50 – 4,38 (m, 4H), 4,38 – 4,21 (m, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 2,27 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,13 – 1,68 (m, 8H); MS (ESI⁺) *m/z* 645 (M+H)⁺.

Ejemplo 4: (2-metoxietoxi)acetato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 103)

[00265] Una suspensión del producto del Ejemplo 1L (30 mg, 0,057 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,025 mL, 0,142 mmol) se trató con hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (24 mg, 0,062 mmol) y ácido 2-(2-metoxietoxi)acético (11 mg, 0,082 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó mediante HPLC (columna Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™ 250 mm × 21,2 mm, velocidad de flujo 25 mL/minuto, 10-80% de gradiente de acetonitrilo en amortiguador (ácido trifluoroacético al 0,1% en agua)) para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 0,027 mmol, 49% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (td, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 2H), 7,01 (ddd, *J* = 11,0, 7,8, 2,9 Hz, 2H), 6,79 (td, *J* = 9,4, 3,0 Hz, 2H), 5,43 – 5,36 (m, 1H), 4,48 – 4,37 (m, 4H), 4,09 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 3,64 – 3,54 (m, 2H), 3,44 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,43 (dt, *J* = 12,8, 5,7 Hz, 1H), 2,23 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,00 (dd, *J* = 13,1, 5,9 Hz, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 6H), 1,88 – 1,79 (m, 1H); MS (ESI⁺) *m/z* 646 (M+H)⁺.

Ejemplo 5: Metoxiacetato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 104)

[00266] Una suspensión del producto del Ejemplo 1L (30 mg, 0,057 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,025 mL, 0,142 mmol) se trató con hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (24 mg, 0,062 mmol) y ácido 2-metoxiacético (8 mg, 0,089 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC (columna Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™ 250 mm × 21,2 mm, velocidad de flujo 25 mL/minuto, 10-80% de gradiente de acetonitrilo en amortiguador (ácido trifluoroacético al 0,1% en agua)) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 0,028 mmol, 50% de rendimiento). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,62 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (td, *J* = 8,9, 3,8 Hz, 2H), 7,01 (td, *J* = 11,2, 2,9 Hz, 2H), 6,79 (tdd, *J* = 10,0, 2,8, 1,2 Hz, 2H), 5,40 (dd, *J* = 9,6, 2,2 Hz, 1H), 4,48 – 4,37 (m, 4H), 4,06 – 3,95 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,47 – 2,38 (m, 1H), 2,23 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,96 – 1,90 (m, 2H), 1,85 (ddd, *J* = 24,9, 11,7, 5,7 Hz, 5H); MS (ESI⁺) *m/z* 602 (M+H)⁺.

Ejemplo 6: Etoxiacetato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 105)

[00267] Una suspensión del producto del Ejemplo 1L (30 mg, 0,057 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,025 mL, 0,142 mmol) se trató con hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (24 mg, 0,062 mmol) y ácido 2-etoxiacético (9 mg, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC (columna Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™ 250 mm × 21,2 mm,

velocidad de flujo 25 mL/minuto, 10-80% de gradiente de acetonitrilo en amortiguador (ácido trifluoroacético al 0,1% en agua)) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 0,026 mmol, 46% de rendimiento). ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (td, $J = 8,9, 3,0$ Hz, 2H), 7,01 (ddd, $J = 11,5, 8,7, 2,8$ Hz, 2H), 6,83 – 6,75 (m, 2H), 5,39 (dd, $J = 9,7, 2,1$ Hz, 1H), 4,48 – 4,37 (m, 4H), 4,10 – 3,98 (m, 2H), 3,53 – 3,45 (m, 2H), 2,42 (ddd, $J = 14,1, 9,4, 3,0$ Hz, 1H), 2,22 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,96 – 1,90 (m, 2H), 1,90 – 1,75 (m, 5H), 1,11 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 616 (M+H) $^+$.

Ejemplo 7: Ácido 4-((2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-il)oxi)-4-oxobutanoico (Compuesto 106)

[00268] Una suspensión del producto del Ejemplo 1L (14 mg, 0,026 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (3,23 mg, 0,026 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con dihidrofurano-2,5-diona (5,29 mg, 0,053 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 horas, entonces la temperatura se elevó hasta 40 °C y entonces la reacción se agitó durante 72 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC (columna Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 250 mm $\times$ 21,2 mm, velocidad de flujo 25 mL/minuto, 10-80% de gradiente de acetonitrilo en amortiguador (ácido trifluoroacético al 0,1% en agua)) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 0,021 mmol, 78% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,21 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 3H), 7,00 (ddd, $J = 14,7, 11,4, 2,9$ Hz, 2H), 6,79 (tdd, $J = 9,0, 2,8, 1,2$ Hz, 2H), 5,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 2,9$ Hz, 4H), 2,51 – 2,37 (m, 3H), 2,24 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H), 1,99 – 1,73 (m, 8H); MS (ESI $^+$) m/z 630 (M+H) $^+$.

Ejemplo 8: Etil carbonato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 107)

[00269] A una suspensión del producto del Ejemplo 1L (0,0500 g, 0,094 mmol) en piridina (0,10 mL, 1,24 mmol) a temperatura ambiente se le agregó carbonocloridato de etilo (10 μL , 0,105 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas y entonces se calentó hasta 50 °C durante 8 horas. Se agregó otra alícuota de carbonocloridato de etilo (10 μL , 0,105 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas y se agregó nuevamente carbonocloridato de etilo adicional (10 μL , 0,105 mmol). La mezcla se agitó durante 4 hrs, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (10% de acetato de etilo/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,026

g, 0,044 mmol, 46% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,66 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (dt, $J = 9,9, 8,8$ Hz, 2H), 6,99 (ddd, $J = 17,9, 11,4, 2,9$ Hz, 2H), 6,84 – 6,75 (m, 2H), 5,26 (dd, $J = 9,2, 2,0$ Hz, 1H), 4,51 – 4,37 (m, 4H), 4,16 – 3,99 (m, 2H), 2,40 (ddd, $J = 14,3, 9,3, 2,7$ Hz, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,97 – 1,70 (m, 7H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ESI $^-$) m/z 598 (M-H) $^-$.

Ejemplo 9: Dietilcarbamato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 108)

Ejemplo 9A: N,N'-[(2S)-2-({[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]carbonil}oxi)biciclo[2.2.2]octan-1,4-diil]bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida]

[00270] Una mezcla del producto del Ejemplo 1L (0,40 g, 0,756 mmol) y carbonato de *N,N'*-disuccinimidilo (0,58 g, 2,27 mmol) en piridina (1 mL) se calentó hasta 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se trató con salmuera y NaHCO_3 acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2×). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de sílice de 40 g mediante el uso del sistema ultrarrápido Biotage Isolera™ One con elución con heptanos/acetato de etilo (4:6 a 3:7) para proporcionar el compuesto del título (0,292 g, 58%). MS (ESI $^+$) m/z 670,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 9B: Dietilcarbamato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00271] Una solución del producto del Ejemplo 9A (0,061 g, 0,091 mmol) y dietilamina (38 μL , 0,367 mmol) en tetrahidrofurano (0,30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó entonces con acetato de etilo, se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (20-25% de acetato de etilo/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, 0,038 mmol, 42% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,69 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (q, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,00 (ddd, $J = 13,1, 11,4, 2,9$ Hz, 2H), 6,79 (tdd, $J = 8,6, 2,9, 1,2$ Hz, 2H), 5,15 – 5,08 (m, 1H), 4,42 (m, 4H), 3,19 (p, $J = 7,4$ Hz, 4H), 2,36 (ddd, $J = 14,2, 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 2,17 – 1,69 (m, 9H), 1,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 628,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 10: (Fosfonooxi)acetato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 109)

Ejemplo 10A: [(di-terc-butoxifosforil)oxi]acetato de bencilo

[00272] A una solución de 2-hidroxiacetato de bencilo (0,276 mL, 1,942 mmol) y una solución de acetonitrilo 0,45 M de 1*H*-tetrazol (12,5 mL, 5,63 mmol) se le agregó dietilfosforamidita de di-*terc*-butilo (0,80 mL, 2,87 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y entonces se enfrió hasta 0 °C. Se agregó peróxido de hidrógeno (1,0 mL, 9,79 mmol) y la
 5 reacción se agitó durante 90 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó con Na₂SO₃ saturado (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (10% de acetato de etilo/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,718 g, 2,0 mmol, cuantitativo). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,42 – 7,31 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 4,54 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 1,39 (s, 18H).

10 **Ejemplo 10B: ácido [(di-*terc*-butoxifosforil)oxi]acético**

[00273] Una solución del producto del Ejemplo 10A (0,2376 g, 0,663 mmol) e hidróxido de sodio 1 M (0,73 mL, 0,730 mmol) en metanol (0,75 mL) y tetrahidrofurano (0,75 mL) se agitó durante 10 minutos, se diluyó con agua (8 mL) y se extrajo con acetato de etilo (8 mL). La fracción acuosa se neutralizó con HCl 1 N (0,8 mL), se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 6 mL), se secó (Na₂SO₄)
 15 y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,145 g, 0,54 mmol, 81% de rendimiento) como un aceite transparente. ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,36 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 1,41 (d, *J* = 0,5 Hz, 18H).

Ejemplo 10C: [(di-*terc*-butoxifosforil)oxi]acetato de (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

20 **[00274]** Una solución del producto del Ejemplo 10B (0,0277 g, 0,103 mmol), HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido 1-[bis(dimetilamino)metilen-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio) (0,0473 g, 0,124 mmol) y trietilamina (0,020 mL, 0,143 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,30 mL) a temperatura ambiente se agitó durante 15 minutos, y entonces se agregó el producto del Ejemplo 1L (0,050 g, 0,095 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, NaOH 1 N y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (25-50% de acetato de etilo/diclorometano) para proporcionar una mezcla ~1:1 del producto del Ejemplo 1L y el compuesto del título (mezcla de 39,2 mg, ~31% de rendimiento de producto). Esta mezcla se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LC/MS (APCI⁺) *m/z* 667 (M-2(*t*-Bu)+H)⁺.
 25

30 **Ejemplo 10D: (Fosfonooxi)acetato de (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo**

[00275] Una solución de la mezcla del Ejemplo 10C (~0,025 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (40 µL, 0,523 mmol) en CH₂Cl₂ (0,20 mL) a temperatura ambiente se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex® Luna® 250×30 mm 10 µm C18, 60 mL/minuto, 15-95% de gradiente de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%) para proporcionar el producto que contenía sulfóxido de dimetilo residual. El material se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se concentró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,014 g, 0,021 mmol, 41,7% de rendimiento). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (td, *J* = 8,9, 6,3 Hz, 2H), 7,00 (ddd, *J* = 14,0, 11,4, 2,9 Hz, 2H), 6,79 (ddd, *J* = 12,8, 9,0, 2,9 Hz, 2H), 5,36 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,46 – 4,35 (m, 6H), 2,48 – 2,38 (m, 1H), 2,30 – 2,15 (m, 1H), 2,06 – 1,72 (m, 8H); MS (ESI⁺) *m/z* 664,8 (M-H)⁺.

Ejemplo 11 (fosfonooxi)metil carbonato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 110)

Ejemplo 11A: S-propil carbonotioato de O-(clorometilo)

[00276] Se disolvieron *N,N*-diisopropiletilamina (33,1 mL, 189 mmol) y propan-1-tiol (16 mL, 172 mmol) en *tert*-butil éter de metilo (345 mL) en a un matraz de fondo redondo de 1 L y el matraz se enfrió hasta <5 °C antes de la adición de carbonocloridato de clorometilo (16,08 mL, 181 mmol) por goteo mediante una jeringa. Se agitó la reacción durante la noche mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. La suspensión blanca resultante se calentó con 100 mL de HCl 1 M (acuoso) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M (2×50 mL) y salmuera (50 mL), entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 29 g del compuesto del título como un aceite incoloro que se utilizó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,77 (s, 2H), 2,90 (dd, *J* = 7,6, 6,9 Hz, 2H), 1,71 (dt, *J* = 14,5, 7,3 Hz, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 11B: S-propil carbonotioato de O-(yodometilo)

[00277] El Ejemplo 11A (29,5 g, 175 mmol) se disolvió en acetona (200 mL) y se agregó yoduro de sodio (52,4 g, 350 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C después de envolver el matraz en papel de aluminio. Después de 90 minutos, el matraz se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminó el material sólido mediante filtración a través de un embudo fritado. Entonces el filtrado se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 30 mL. La solución se diluyó con *tert*-butil éter de metilo (300 mL) se lavó con agua (3 × 50 mL) y tiosulfato de sodio

acuoso saturado (2 × 25 mL), agua (50 mL) y salmuera (50 mL), y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un aceite en bruto que se utilizó sin purificación adicional (44,8 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,99 (s, 2H), 2,95 – 2,85 (m, 2H), 1,70 (h, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

5 *Ejemplo 11C: Dibencil fosfato de plata (1+)*

[00278] Hidrógenofosfato de dibencilo (26,7 g, 96 mmol) se suspendió en 300 mL de agua desionizada y se agregó una solución de hidrógeno de sodio (1 M acuosa, 96 mL, 96 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el cual se produjo una disolución completa y se logró un pH de ~6-7. Se agregó por goteo una
10 solución separada de nitrato de plata (I) (17,12 g, 101 mmol) en 150 mL de agua mediante un embudo de adición mientras se agitaba vigorosamente. Se aisló un sólido blanco mediante filtración a través de un embudo fritado de 600 mL. El sólido aislado se lavó con acetona (2 × 200 mL) y *terc*-butil éter de metilo (200 mL) y entonces se secó hasta un peso constante en un horno de vacío a 70 °C para proporcionar 34,1 g del compuesto del título como un sólido blanco,
15 que se utilizó sin purificación o caracterización adicional.

Ejemplo 11D: S-propil carbonotioato de O-([bis(benciloxi)fosforil]oxi)metilo

[00279] El Ejemplo 11B (44,8 g, 172 mmol) se disolvió en acetonitrilo (344 mL) y se agregó el Ejemplo 11C (66,3 g, 172 mmol) en una parte. La suspensión amarillo claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo N₂. El material sólido se eliminó mediante filtración
20 a través de un embudo fritado y el filtrado se diluyó con 100 mL de acetato de etilo y entonces se volvió a filtrar. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro que se utilizó sin purificación adicional (63,8 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,34 (d, *J* = 2,3 Hz, 10H), 5,65 (d, *J* = 13,9 Hz, 2H), 5,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H), 2,92 – 2,69 (m, 2H), 1,66 (hept, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 411,1
25 (M+H)⁺.

Ejemplo 11E: Carbonocloridato de [bis(benciloxi)fosforil]oxi)metilo

[00280] Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 mL con el Ejemplo 11D (25,5 g, 62,1 mmol) y una barra de agitación. Después de enfriar hasta <5 °C en un baño de agua helada, se agregó por goteo cloruro de sulfurilo (6,06 mL, 74,6 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos a
30 la misma temperatura y entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el cual el análisis de ¹H NMR mostró conversión completa. El material volátil se

eliminó al vacío a 35 °C. El aceite en bruto resultante se cargó en una columna de gel de sílice de 330 g y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, con elución con 0:100 a 50:50 de acetato de etilo:heptanos durante 15 minutos y entonces de forma isocrática 50:50 acetato de etilo:heptanos durante 5 minutos para proporcionar 12,5 g del compuesto del título como un
 5 aceite amarillo claro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,41 – 7,30 (m, 10H), 5,62 (d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 5,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H).

Ejemplo 11F: Carbonato de {[bis(benciloxi)fosforil]oxi}metil (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00281] Una suspensión del Ejemplo 11E (2,0670 g, 5,58 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina
 10 (0,69 g, 5,67 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se agitó durante 2 minutos, y se agregaron el producto del Ejemplo 1L (1,5 g, 2,83 mmol) y entonces trietilamina (1,0 mL, 7,17 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y entonces se inactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y entonces se lavó con HCl 1 N (acuoso), agua y salmuera. La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó
 15 en gel de sílice (50-90% de acetato de etilo/heptano, 40 g de Teledyne Isco RediSep Rf Gold®) para proporcionar un sólido blanco, que se cristalizó a partir de acetato de etilo (~0,5 volúmenes) y *terc*-butil éter de metilo (~4 volúmenes) para proporcionar el compuesto del título (1,42 g, 1,64 mmol, 58% de rendimiento). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,68 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 10H), 7,02 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz,
 20 1H), 6,94 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,80 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,1 Hz, 1H), 6,74 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,1 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 14,3, 5,7 Hz, 1H), 5,58 (dd, *J* = 12,9, 5,7 Hz, 1H), 5,39 (dd, *J* = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 5,05 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 4H), 4,50 – 4,33 (m, 4H), 2,49 – 2,43 (m, 1H), 2,29 (m, 8,1 Hz, 1H), 2,03 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,73 (m, 6H); LC/MS (APCI⁺) *m/z* 863 (M+H)⁺.

Ejemplo 11G: (fosfonooxi)metil carbonato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo
 25

[00282] A una solución del Ejemplo 11F (0,030 g, 0,035 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 mL) y HCl 4 N en dioxano (0,019 mL, 0,077 mmol) se le agregó a Pd/C al 5% (JM#9 húmedo) (5,91 mg, 0,025 mmol) en un reactor Barnstead Hast C de 20 mL. El reactor se purgó con argón, y la mezcla se agitó a 1200 RPM durante 50 psi de hidrógeno a 25 °C. La mezcla se ventiló
 30 después de 1 hora y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se destiló de forma azeotrópica con tolueno. El material resultante se suspendió con 1:1 *terc*-butil éter de

metilo:heptano y los sólidos se aislaron mediante filtración. Los sólidos se disolvieron en acetona y se concentraron para eliminar los solventes anteriores. El material se disolvió entonces en acetonitrilo (5 mL) y agua (1 mL) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (1,02 g, 1,49 mmol, 92% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7,66 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,47 (td, $J = 8,9, 5,9$ Hz, 2H), 7,01 (ddd, $J = 15,7, 11,4, 2,9$ Hz, 2H), 6,79 (td, $J = 9,5, 2,8$ Hz, 2H), 5,47 (ddd, $J = 24,8, 13,2, 5,5$ Hz, 2H), 5,35 (dd, $J = 9,3, 2,2$ Hz, 1H), 4,51 – 4,37 (m, 4H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,06 – 1,69 (m, 8H); MS (ESI $^-$) m/z 680,6 (M-H) $^-$.

10 **Ejemplo 12: Ácido [4-((2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-il)oxi)-4-oxobutil]fosfónico (Compuesto 111)**

[00283] A una suspensión de ácido 4-fosfonobutanoico (0,0509 g, 0,303 mmol) en CH_2Cl_2 (0,60 mL) y N,N -dimetilformamida catalítica (1 gota) a temperatura ambiente se le agregó cloruro de oxalilo (0,030 mL, 0,344 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en N,N -dimetilformamida (0,60 mL). Se agregó el producto del Ejemplo 1L (0,158 g, 0,30 mmol) seguido de N,N -dimetilpiridin-4-amina (0,037 g, 0,30 mmol) y trietilamina (0,060 mL, 0,430 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas y entonces se calentó hasta 70 °C y se dejó agitar durante 4 días. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y HCl 1 N (1 mL, acuoso). Se lavó la fracción orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante LC preparativa (columna YMC TriArt $^{\text{TM}}$ C18 Hybrid 5 μm , 50 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 140 mL/minuto, gradiente de 3-100% de acetonitrilo en amortiguador de bicarbonato de amonio 25 mM, ajustado a pH 10 con NH_4OH concentrado acuoso) para proporcionar el compuesto del título (0,025 g, 0,037 mmol, 12% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,44 (dt, $J = 13,6, 8,9$ Hz, 2H), 6,99 (ddd, $J = 14,6, 11,4, 2,9$ Hz, 2H), 6,79 (ddd, $J = 9,1, 6,1, 2,8$ Hz, 2H), 5,32 (dd, $J = 9,3, 2,2$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,48 – 2,18 (m, 5H), 2,05 – 1,64 (m, 9H), 1,44 (m, 2H); MS (ESI $^-$) m/z 677,0 (M-H) $^-$.

30 **Ejemplo 13: (Benciloxi)acetato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 112)**

[00284] A una suspensión del producto del Ejemplo 1L (0,3 g, 0,567 mmol), ácido 2-(benciloxi)acético (0,141 g, 0,850 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,30 mL, 1,70 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se le agregó hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (0,648 g, 1,71 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex® Luna® C18(2) 10 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 50 mm). Un gradiente de 30-100% de acetonitrilo (A) y 0,1% de ácido trifluoroacético en agua (B) se utiliza durante 25 minutos, a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto) para proporcionar 380 mg del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,66 (d, *J* = 19,7 Hz, 1H), 7,52 – 7,33 (m, 2H), 7,37 – 7,25 (m, 4H), 6,99 (ddd, *J* = 17,3, 11,4, 2,9 Hz, 2H), 6,79 (dddd, *J* = 18,7, 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 2H), 5,46 (dd, *J* = 9,6, 2,1 Hz, 1H), 4,59 – 4,50 (m, 2H), 4,52 – 4,34 (m, 4H), 4,14 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 2,44 (td, *J* = 10,6, 9,1, 5,4 Hz, 1H), 2,26 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,02 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 4H), 1,84 (d, *J* = 11,9 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 694,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 14: [3-(fosfonooxi)fenil] acetato de (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 113)

*Ejemplo 14A: {3-[(di-*tert*-butoxifosforil)oxi]fenil}acetato de metilo*

[00285] A una solución de 2-(3-hidroxifenil)acetato de metilo (2,5 g, 15 mmol) y 1*H*-tetrazol (67 mL, 30 mmol, 0,45 M en acetonitrilo) en CH₂Cl₂ anhidro (20 mL) a 0 °C se le agregó diisopropilfosforamidita de di-*tert*-butilo (7,1 mL, 23 mmol). La solución resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó hidróperóxido de *t*-butilo (solución acuosa al 70%, 6,2 mL, 45 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y entonces se lavó con solución saturada de Na₂S₂O₃ (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 0-50% de acetato de etilo/heptanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (4,77 g, 13,3 mmol, 89% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,15 – 7,04 (m, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 0,7 Hz, 18H).

Ejemplo 14B: Ácido {3-[(di-terc-butoxifosforil)oxi]fenil}acético

[00286] A una solución enfriada (baño de hielo a 0 °C) del producto del Ejemplo 14A (4,77 g, 13,3 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) y agua (5 mL) se le agregó hidróxido de litio (0,96 g, 40 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y entonces se
 5 agregó HCl 1,0 M para acidificar la mezcla de reacción hasta pH 3,0. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La fracción orgánica se lavó con agua (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio del título como un aceite amarillo (3 g, 8,7 mmol, 65% de rendimiento) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,32 (s, 1H), 7,34 –
 10 7,28 (m, 1H), 7,11 (dq, *J* = 4,0, 2,6, 1,9 Hz, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,46 – 1,43 (m, 18H).

Ejemplo 14C: {3-[(di-terc-butoxifosforil)oxi]fenil}acetato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00287] A una mezcla del producto del Ejemplo 1L (1g, 2 mmol) y el producto del Ejemplo 14B
 15 (0,68 g, 2,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10,73 mL) se agregó trietilamina (1,1 mL, 7,6 mmol) seguido por hexafluorofosfato de 3-óxido 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU, 0,79 g, 2,1 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 horas y entonces la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó directamente por HPLC preparativa [columna Waters XBridge™
 20 C18 5 μm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, 5-100 % de gradiente de acetonitrilo en amortiguador (0,1% de ácido trifluoroacético)] para proporcionar el intermedio del título (0,49 g, 0,58 mmol, 31% de rendimiento). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,56 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (dt, *J* = 18,7, 8,9 Hz, 2H), 7,27 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,10 – 7,02 (m, 3H), 6,96 (ddd, *J* = 26,8, 11,4, 2,9 Hz, 2H), 6,77 (ddd, *J* = 8,8, 2,8, 1,1 Hz, 1H), 6,71 (ddd, *J* = 9,0,
 25 2,9, 1,1 Hz, 1H), 5,32 (dd, *J* = 9,6, 2,3 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,37 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 2,40 (ddd, *J* = 13,9, 9,0, 2,6 Hz, 1H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 1,89 – 1,69 (m, 8H), 1,40 (d, *J* = 2,5 Hz, 18H).

Ejemplo 14D: [3-(fosfonooxi)fenil]acetato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00288] A una solución del producto del Ejemplo 14C (0,49 g, 0,58 mmol) en CH₂Cl₂ (9,6 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y

después se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se secaron al vacío durante 2 días para proporcionar el compuesto del título (0,43 g, 0,58 mmol, rendimiento cuantitativo). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (dt, J = 15,4, 8,9 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 3H), 7,02 – 6,91 (m, 2H), 6,76 (ddt, J = 35,0, 9,1, 1,8 Hz, 3H), 5,38 (dd, J = 9,5, 2,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,40 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,41 (dd, J = 14,1, 9,5 Hz, 1H), 2,29 (td, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,96 – 1,72 (m, 8H); MS (ESI $^+$) m/z 744 (M+H) $^+$.

Ejemplo 15: 3-[2,4-dimetil-6-(fosfonooxi)fenil]-3-metilbutanoato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 114)

Ejemplo 15A: 3-(2-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]-4,6-dimetilfenil)-3-metilbutanoato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00289] A una solución del producto del Ejemplo 1L (0,150 g, 0,283 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,042 g, 0,340 mmol) y ácido 3-(2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-4,6-dimetilfenil)-3-metilbutanoico (0,178 g, 0,368 mmol, CAS n.º 153910-62-4, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1993, 3(8), 1761-1766) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) se le agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,087 g, 0,45 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción entonces se inactivó con salmuera y NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 $\times$). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de sílice de 40 g mediante el uso de un sistema ultrarrápido Biotage Isolera $^{\text{TM}}$ One con elución con heptanos/acetato de etilo (4:6 a 3:7) para proporcionar 0,101 g del compuesto del título (36%). MS (ESI $^+$) m/z 993,4 (M+H) $^+$.

Ejemplo 15B: 3-[2,4-dimetil-6-(fosfonooxi)fenil]-3-metilbutanoato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00290] Una mezcla del Ejemplo 15A (97,0 mg, 0,098 mmol) y ácido trifluoroacético (0,15 mL, 1,95 mmol) en CH_2Cl_2 (0,4 mL) se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase inversa realizada en una columna Phenomenex® Luna® C18 (250 $\times$ 30 mm, 10 μm de tamaño de partícula) mediante el uso de un gradiente de 20% a 100% de acetonitrilo:0,1% de ácido trifluoroacético acuoso durante 26 minutos a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto para proporcionar el compuesto del título

(57,5 mg, 58%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,35 (dt, $J = 19,5, 8,7$ Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,91 (dd, $J = 11,0, 2,8$ Hz, 1H), 6,87 – 6,77 (m, 2H), 6,72 (ddd, $J = 8,9, 2,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,63 – 6,53 (m, 1H), 5,33 (dd, $J = 9,5, 1,9$ Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,32 (a of ab, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,14 (b of ab, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,49-2,38 (m, 4H), 2,26 (td, $J = 11,5, 11,0, 5,8$ Hz, 1H),
 5 2,05 – 1,69 (m, 8H), 1,63 (s, 3H), 1,58 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 813,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 16: [2-(fosfonooxi)fenil] acetato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 115)

Ejemplo 16A: (2-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]fenil)acetato de metilo

[00291] Se agregó diisopropilfosforamidita de dibencilo (1,35 mL, 3,61 mmol) a una solución agitada de 2-(2-hidroxifenil)acetato de metilo (0,48 g, 2,89 mmol; Advanced ChemBlocks) y 1H-tetrazol (0,45 M en acetonitrilo, 16,05 mL) en dimetilacetamida (5,8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se enfrió entonces hasta 0 °C. Se agregó por goteo una solución de peróxido de hidrógeno (30% en peso, 0,738 mL). Se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante 30 minutos y se agitó durante otras
 15 2 horas antes de enfriarla de nuevo hasta 0 °C. Se agregó una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL) en una parte y la mezcla resultante se dividió entre acetato de etilo (2 × 50 mL) y una solución de tiosulfato de sodio acuoso (1,0 M, 30 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa [columna YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm , 50
 20 × 100 mm, velocidad de flujo 140 mL/minuto, gradiente de 5-100% de acetonitrilo en amortiguador (bicarbonato de amonio acuoso 0,025 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio] para proporcionar el compuesto del título (1,12 g, 2,63 mmol, 91% de rendimiento). MS (ESI⁺) m/z 427 (M+H)⁺.

Ejemplo 16B: Ácido (2-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]fenil)acético

[00292] El producto del Ejemplo 16A (1,12 g, 2,63 mmol) se agitó en una mezcla de solvente de agua (10,4 mL) y tetrahidrofurano (26,1 mL) a 0 °C. Se agregó una solución acuosa de LiOH (0,3 M, 26,1 mL) por goteo durante un período de 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C. durante 1 hora y entonces se dejó lentamente calentar hasta temperatura ambiente durante un período de 30 minutos. Se agregó una solución de HCl acuoso (1,0 M) para ajustar el pH a
 30 3,0. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó primero con agua y después salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para

proporcionar el compuesto del título (1,15 g, 2,79 mmol, rendimiento cuantitativo). MS (ESI⁺) m/z 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 16C: (2-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]fenil)acetato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

- 5 **[00293]** Se cargaron hexafluorofosfato de bis(tetrametilen)fluoroformamidinio (BTFFH, 564 mg, 1,78 mmol) y el producto del Ejemplo 16B (490 mg, 1,19 mmol) en un vial de 20 mL. Una mezcla de solvente de diclorometano (4,75 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,93 mL) se agregó en una parte. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto del Ejemplo 1L (755 mg, 1,43 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (36,3 mg, 0,30 mmol) se
10 agregaron de forma secuencial y el vial se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción resultante se dividió entre agua (10 mL) y diclorometano (10 mL). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa [columna YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μ m, 50 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 140 mL/minuto, 5-100% gradiente de acetonitrilo en amortiguador
15 (bicarbonato de amonio acuoso 0,025 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el compuesto del título (0,22 g, 0,24 mmol, 20% rendimiento). MS (APCI⁺) m/z 923 (M+H)⁺.

Ejemplo 16D: [2-(fosfonooxi)fenil]acetato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

- [00294]** Paladio sobre carbono (43 mg, 0,19 mmol; carga de 5% en peso (base seca)) se agregó
20 a una solución del producto del Ejemplo 16C (212 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (9 mL) en un reactor Barnstead Hast C de 20 mL seguido por la adición de una solución de HCl (4,0 M en dioxano, 0,126 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 8,5 minutos a 25 °C bajo hidrógeno (50 psi). La mezcla resultante entonces se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo absorbió en metanol (3 mL) y se purificó directamente mediante HPLC preparativa
25 [columna YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μ m, 50 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 140 mL/minuto, gradiente de 0-100% de acetonitrilo en amortiguador (bicarbonato de amonio acuoso 0,025 M)] para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 0,14 mmol, 56% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,35 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 7,10 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,97
30 (dd, *J* = 11,6, 2,9 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,85 – 6,77 (m, 1H), 6,74 – 6,66 (m, 1H), 5,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,57 – 4,46 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,83 – 3,45 (m, 2H), 2,49 – 2,42 (m, 1H),

2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,08 – 1,58 (m, 8H); MS (ESI⁺) *m/z* 743 (M+H)⁺.

Ejemplo 17: Metil{3-[(fosfonooxi)metil]piridin-2-il}carbamato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 116)

Ejemplo 17A: [3-(hidroximetil)piridin-2-il]metilcarbamato de prop-2-en-1-ilo

5 **[00295]** Se agregó cloroformiato de alilo (2,90 mL, 27,1 mmol) a una suspensión de (2-(metilamino)piridin-3-il)metanol (3,0 g, 21,7 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (15 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 mL), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura durante 16 horas. La mezcla se transfirió a un embudo separador y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio
10 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,0 g, 18 mmol, 83%). MS (APCI⁺) *m/z* 223 (M+H)⁺.

Ejemplo 17B: (3-[[di-terc-butoxifosforil]oxi]metil]piridin-2-il)metilcarbamato de prop-2-en-1-ilo

[00296] Las condiciones de reacción y purificación descritas en el Ejemplo 16A, al utilizar diisopropilfosforamidita de di-terc-butilo en lugar de diisopropilfosforamidita de dibencilo, y el
15 producto del Ejemplo 17A en lugar de 2-(2-hidroxifenil)acetato de metilo proporcionó el compuesto del título. MS (APCI⁺) *m/z* 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 17C: Fosfato de di-terc-butil [2-(metilamino)piridin-3-il]metilo

[00297] El producto del Ejemplo 17B (750 mg, 1,81 mmol) se disolvió en una mezcla de solvente de diclorometano (5 mL) y acetato de etilo (5 mL). Se agregaron secuencialmente ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (367 mg, 2,35 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (42 mg, 0,036 mmol).
20 La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y entonces se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20-100% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 0,91 mmol, 50% de rendimiento). MS (APCI⁺) *m/z* 331 (M+H)⁺.

25 *Ejemplo 17D: Carbonilcloridato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo*

[00298] Se agregó piridina (0,087 mL, 1,07 mmol) a una mezcla agitada del producto del Ejemplo 1L (515 mg, 0,97 mmol) en diclorometano (4 mL) a temperatura ambiente. Se agregó por goteo una solución de trifosgeno (101 mg, 0,34 mmol) en diclorometano (0,5 mL) durante
30 un período de 3 meses. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y entonces se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 20% a 80% de

acetona en heptano) para proporcionar el compuesto del título (0,4 g, 0,68 mmol, 70% de rendimiento). ^1H NMR (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,50 (s, 1H), 7,46 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 11,5, 2,9$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 11,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,83 – 6,75 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,01 (dd, $J = 9,6, 3,2$ Hz, 1H), 2,24 (ddd, $J = 12,5, 9,4, 2,5$ Hz, 1H), 2,09 – 2,02 (m, 1H), 1,98 – 1,68 (m, 8H).

Ejemplo 17E: *Metil[3-[(fosfonooxi)metil]piridin-2-il]carbamato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo*

[00299] El producto del Ejemplo 17C (27,9 mg, 0,084 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL). Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0,024 mL, 0,135 mmol) seguida del producto del Ejemplo 17D (50 mg, 0,084 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (2 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (2,0 mL, 26 mmol) en una parte. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó mediante HPLC preparativa [columna YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm , 50 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 140 mL/minuto, gradiente de 5-100% de acetonitrilo en amortiguador (bicarbonato de amonio acuoso 0,025 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio] para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 0,036 mmol, 43% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,31 (dd, $J = 4,8, 1,9$ Hz, 1H), 8,02 – 7,97 (m, 1H), 7,42 – 7,27 (m, 3H), 7,02 – 6,90 (m, 2H), 6,84 – 6,75 (m, 2H), 5,37 – 4,94 (m, 2H), 4,70 – 4,59 (m, 2H), 4,58 – 4,49 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,37 – 2,26 (m, 2H), 1,94 – 1,16 (m, 8H); MS (ESI⁺) m/z 773 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 18: **[2-(fosfonooxi)etil]carbamato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 117)**

Ejemplo 18A: *(2-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]etil)carbamato de terc-butilo*

[00300] A una solución de (2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo (2,4 mL, 16 mmol) y 1H-tetrazol (69 mL, 31 mmol, 0,45 M en acetonitrilo) en CH_2Cl_2 anhidro (31 mL) a 0 °C se le agregó diisopropilfosforamidita de dibencilo (7,8 mL, 23 mmol) y la solución resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución entonces se enfrió hasta 0 °C y se agregó hidroperóxido de *t*-butilo (solución acuosa al 70%, 6,4 mL, 47 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y entonces se lavó con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado (50 mL), seguido de agua

(50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio del título (5 g, 12 mmol, 76% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,43 – 7,33 (m, 10H), 5,06 (dd, *J* = 13,4, 8,6 Hz, 4H), 4,02 – 3,88 (m, 2H), 3,21 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,37 (d, *J* = 3,8 Hz, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 322 (M-Boc+H)⁺.

Ejemplo 18B: Dibencil fosfato de 2-aminoetilo

[00301] A una solución enfriada (baño de hielo de 0 °C) del producto del Ejemplo 18A (0,1 g, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (0,8 mL). Se eliminó el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se concentró entonces a presión reducida para proporcionar el intermedio de fosfato desprotegido (0,058 g, 0,18 mmol, 75% de rendimiento), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI⁺) *m/z* 322 (M+H)⁺.

Ejemplo 18C: (2-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]etil)carbamato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00302] A una solución del producto del Ejemplo 9A (0,08 g, 0,12 mmol) y el producto del Ejemplo 18B (0,15 g, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano (0,4 mL) se le agregó trietilamina (0,03 mL, 0,24 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó trietilamina adicional (0,1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 3 horas. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se diluyó con *N,N*-dimetilformamida (1 mL). El material se filtró y se purificó por HPLC preparativa [columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 50 × 100 mm, velocidad de flujo 90 mL/minuto, 5-100 % de gradiente de acetonitrilo en amortiguador (0,1% de ácido trifluoroacético)] para proporcionar el intermedio del título (0,057 g, 0,064 mmol, 54% de rendimiento). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,60 (d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 7,51 – 7,36 (m, 4H), 7,35 (q, *J* = 4,4, 3,1 Hz, 8H), 7,30 – 7,18 (m, 1H), 7,01 (ddd, *J* = 11,9, 9,1, 2,9 Hz, 2H), 6,84 – 6,74 (m, 2H), 5,12 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,01 (dd, *J* = 8,0, 2,7 Hz, 4H), 4,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 4,36 (d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 3,97 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,27 – 3,16 (m, 2H), 2,32 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,05 (d, *J* = 21,4 Hz, 4H), 1,83 (dt, *J* = 43,6, 12,6 Hz, 4H); MS (ESI⁺) *m/z* 876 (M+H)⁺.

Ejemplo 18D: [2-(fosfonooxi)etil]carbamato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00303] Una mezcla del producto del Ejemplo 18C (0,117 g, 0,133 mmol) y ácido trifluoroacético

(0,205 mL, 2,66 mmol) en CH₂Cl₂ (0,55 mL) se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa [columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 50 × 100 mm, velocidad de flujo 90 mL/minuto, 5-100% gradiente de acetonitrilo en amortiguador (0,1% ácido trifluoroacético)] para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,056 g, 0,080 mmol, 60%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,62 (d, *J* = 15,0 Hz, 2H), 7,47 (td, *J* = 8,8, 4,5 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,02 (dt, *J* = 11,3, 3,5 Hz, 2H), 6,81 (dd, *J* = 8,9, 2,9 Hz, 2H), 5,11 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 9,5 Hz, 4H), 3,82 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,20 (dq, *J* = 12,8, 6,8 Hz, 2H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,14 – 1,96 (m, 4H), 1,84 (dd, *J* = 37,8, 12,9 Hz, 5H); MS (ESI⁺) *m/z* 696 (M+H)⁺.

Ejemplo 19: [3-(fosfonooxi)propil]carbamato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 118)

Ejemplo 19A: (3-hidroxipropil)carbamato de prop-2-en-1-ilo

[00304] Se agregó cloroformiato de alilo (1,19 mL, 11,2 mmol) a una suspensión de 3-aminopropan-1-ol (0,67 g, 8,92 mmol) en una mezcla de solvente de acetato de etilo (10 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua (30 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó nuevamente con una mezcla de cloroformo (30 mL) y 2-propanol (10 mL). Todas las capas orgánicas se combinaron y se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,15 g, 7,22 mmol, 81% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,12 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,90 (ddt, *J* = 17,2, 10,6, 5,3 Hz, 1H), 5,26 (dq, *J* = 17,3, 1,8 Hz, 1H), 5,16 (dq, *J* = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 4,49 – 4,42 (m, 2H), 3,40 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,03 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,55 (p, *J* = 6,6 Hz, 2H); MS (APCI⁺) *m/z* 160 (M+H)⁺.

Ejemplo 19B: (3-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]propil)carbamato de prop-2-en-1-ilo

[00305] Las condiciones de reacción y purificación descritas en el Ejemplo 16A al utilizar el producto del Ejemplo 19A en lugar de 2-(2-hidroxifenil)acetato de metilo proporcionaron el compuesto del título. MS (ESI⁺) *m/z* 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 19C: dibencil fosfato de 3-aminopropilo

[00306] El producto del Ejemplo 19B (0,37 g, 0,88 mmol) se agitó en una mezcla de solvente de diclorometano (2,0 mL) y acetato de etilo (2,0 mL) a temperatura ambiente. Se agregó el ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (0,18 g, 1,14 mmol) seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg, 0,018 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y

después se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en *N,N*-dimetilformamida (3 mL), se filtró a través de una frita de microfibra de vidrio y se purificó mediante HPLC preparativa [columna YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 µm, 50 × 100 mm, velocidad de flujo 140 mL/minuto, gradiente 5-100% de acetonitrilo en amortiguador (bicarbonato de amonio acuoso 0,025 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio] para proporcionar el compuesto del título (0,26 g, 0,78 mmol, 89% de rendimiento). MS (ESI⁺) *m/z* 336 (M+H)⁺.

Ejemplo 19D: (3-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]propil)carbamato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00307] A una suspensión agitada del producto del Ejemplo 19C (167 mg, 0,50 mmol) en acetato de etilo (15 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 mL) se le agregó el producto del Ejemplo 17D (200 mg, 0,34 mmol) en una parte. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,27 g, 0,30 mmol, 90% de rendimiento). MS (ESI⁺) *m/z* 890 (M+H)⁺.

Ejemplo 19E: [3-(fosfonooxi)propil]carbamato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00308] Se combinó ácido trifluoroacético (2,0 mL, 26,0 mmol) con el producto del Ejemplo 19D (260 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en metanol (5 mL), se filtró a través de una frita de microfibra de vidrio y se purificó mediante HPLC preparativa [columna plástica YMC TriArt™ empacada de forma personalizada C18 Hybrid 20 µm, 25 × 70 mm, velocidad de flujo 70 mL/minuto, gradiente de 5-100% de acetonitrilo en amortiguador (ácido trifluoroacético al 0,1%)] para proporcionar el compuesto del título (155 mg, 0,22 mmol, 75% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,66 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,21 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,08 – 6,94 (m, 2H), 6,86 – 6,74 (m, 2H), 5,17 – 5,04 (m, 1H), 4,50 – 4,34 (m, 4H), 3,83 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,13 – 2,96 (m, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,19 – 1,61 (m, 11H); MS (APCI⁺) *m/z* 710 (M+H)⁺.

Ejemplo 20: 3-(fosfonooxi)propil carbonato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 119)

Ejemplo 20A: 3-bromopropil carbonato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-

fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00309] Una mezcla del Ejemplo 9A (0,120 g, 0,179 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,022 g, 0,179 mmol), 3-bromo-1-propanol (0,033 mL, 0,358 mmol) y trietilamina (0,027 mL, 0,197 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se agitó durante la noche. Se inactivó la mezcla de reacción con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (2×). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice de 12 g mediante el uso del sistema ultrarrápido Biotage Isolera™ One con elución con diclorometano/acetato de etilo (9:1 a 7:3) para proporcionar el compuesto del título (61,0 mg, 49%). MS (ESI⁺) *m/z* 695,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 20B: *3-[(di-terc-butoxifosforil)oxi]propil carbonato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo*

[00310] Una mezcla del Ejemplo 20A (44,5 mg, 0,064 mmol) y di-terc-butilfosfato de tetra-*N*-butilamonio (30,4 mg, 0,067 mmol) en dimetoxietano (2 mL) se agitó a 80 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (2×). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de 12 g mediante el uso de el sistema ultrarrápido Biotage Isolera™ One con elución con heptanos/acetato de etilo (2:8 a 1:9) para proporcionar el compuesto del título (35,0 mg, 66%). MS (ESI⁺) *m/z* 823,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 20C: *3-(fosfonooxi)propil carbonato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo*

[00311] Una mezcla del Ejemplo 20B (41,0 mg, 0,050 mmol) y ácido trifluoroacético (0,077 mL, 0,996 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 mL) se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el concentrado se purificó mediante HPLC de fase inversa realizada en una columna plástica YMC TriArt™ C18 Hybrid empacada de forma personalizada (20 µm, 25 × 70 mm) mediante el uso de un gradiente de 5-100% de acetonitrilo:0,1% de ácido trifluoroacético acuoso a una velocidad de flujo de 70 mL/minuto para proporcionar el compuesto del título (27,8 mg, 78%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,36 (td, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 2H), 6,89 (dt, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 2H), 6,79 (ddt, *J* = 8,9, 2,7, 1,3 Hz, 2H), 5,43 (dd, *J* = 9,7, 2,0 Hz, 1H), 4,50 – 4,36 (m, 4H), 4,23 (ddt, *J* = 10,8, 6,1, 4,6 Hz, 2H), 4,03 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,58 (ddd, *J* = 14,2, 9,3, 2,9 Hz, 1H), 2,47 – 2,33 (m, 1H), 2,22 – 1,88 (m, 10H); MS (ESI⁺) *m/z* 711,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 21: *4-(fosfonooxi)butanoato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-*

fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 120)*Ejemplo 21A: 4-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]butanoato de metilo*

[00312] A una solución de 4-hidroxibutanoato de metilo (0,565 g, 4,78 mmol) en tetrazol 0,45 M (15,9 mL, 7,17 mmol) en acetonitrilo a 0 °C se le agregó dietilfosforamidita de dibencilo (1,769 mL, 5,02 mmol) por goteo. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C nuevamente y se agregó peróxido de hidrógeno al 30% en agua (1,44 mL, 14,35 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado y salmuera, y se extrajo con acetato de etilo (2×). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, y se purificaron en una columna de gel de sílice de 120 g mediante el uso del sistema ultrarrápido Biotage Isolera™ One con elución con heptanos/acetato de etilo (5:5 a 4:6) para proporcionar el compuesto del título (0,660 g, 37%). MS (ESI⁺) *m/z* 379,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 21B: Ácido 4-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]butanoico

[00313] Una mezcla del Ejemplo 21A (0,575 g, 1,520 mmol) en tetrahidrofurano (7 mL) y metanol (5 mL) se trató con una solución de hidróxido de litio (0,109 g, 4,56 mmol) en agua (3,5 mL). La mezcla se agitó durante 3,5 horas y la mayor parte del solvente se evaporó. El residuo se diluyó con agua (2 mL), se trató con ácido cítrico al 5% hasta pH=4 y se extrajo con acetato de etilo (2×). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice de 40 g mediante el uso del sistema ultrarrápido Biotage Isolera™ One con elución con heptanos/acetato de etilo (2:8 a 1:9) para proporcionar el compuesto del título (36,5 mg, 6,6%). MS (ESI⁺) *m/z* 365,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 21C: 4-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]butanoato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00314] A una solución del producto del Ejemplo 1L (0,045 g, 0,085 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,011 g, 0,094 mmol) y el Ejemplo 21B (0,034 g, 0,094 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,2 mL) se le agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, 0,024 g, 0,128 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y se agregó EDC adicional (15 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción entonces se inactivó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (2×). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice de 12 g mediante el uso del sistema ultrarrápido Biotage Isolera™ One con elución con heptanos/acetato de etilo (2:8 a 1:9) para proporcionar el compuesto del título mezclado con 30% del Ejemplo 1L (53,0 mg). Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. MS (ESI⁺) *m/z* 875,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 21D: 4-(fosfonooxi)butanoato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00315] Una mezcla del Ejemplo 21C (50,0 mg) y ácido trifluoroacético (0,132 mL, 1,713 mmol) en CH₂Cl₂ (0,4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y entonces a 35 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el concentrado se purificó mediante HPLC de fase inversa realizada en una columna plástica YMC TriArt™ C18 Hybrid empacada de forma personalizada (20 µm, 25 × 70 mm) mediante el uso de un gradiente de 5-100% de acetonitrilo:0,1% de ácido trifluoroacético acuoso a una velocidad de flujo de 70 mL/minuto para proporcionar el compuesto del título (25,5 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,36 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,90 (dd, *J* = 11,0, 2,8 Hz, 2H), 6,79 (dddd, *J* = 9,0, 4,1, 2,9, 1,3 Hz, 2H), 5,57 – 5,48 (m, 1H), 4,49 – 4,33 (m, 4H), 3,99 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,54 (ddd, *J* = 14,1, 9,3, 3,0 Hz, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 2H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 2,26 – 1,82 (m, 10H); MS (ESI⁺) *m/z* 695,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 22: 2-(fosfonooxi)etil carbonato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 121)

Ejemplo 22A: Fosfato de dibencil 2-hidroxietilo

[00316] A una solución de 2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etanol (0,60 g, 3,38 mmol) en una solución de acetonitrilo 0,5 M de 1*H*-tetrazol (11,2 mL, 5,04 mmol) a 0 °C se le agregó lentamente diisopropilfosforamidita de dibencilo (1,36 mL, 4,06 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El material se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con peróxido de hidrógeno acuoso 30% (1,05 mL, 10,28 mmol) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 minutos., se diluyó con metanol (10 mL), se acidificó con HCl concentrado (1,4 mL, 16,8 mmol) y se agitó durante 20 minutos. La reacción se neutralizó con NH₄OH concentrado (2,2 mL, 17,5 mmol) y entonces se concentró a presión reducida para eliminar la mayoría de los volátiles. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se

lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (50-100% de acetato de etilo/heptanos) para proporcionar el compuesto del título (0,853 g, 2,65 mmol, 78% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,48 – 7,25 (m, 10H), 5,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 4H), 4,92 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,97 (ddd, *J* = 7,3, 5,4, 4,5 Hz, 2H), 3,56 (tdd, *J* = 5,7, 4,4, 1,3 Hz, 2H); LC/MS (APCI⁺) *m/z* 323 (M+H)⁺.

Ejemplo 22B: Carbonato de 2-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]etil (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00317] Una solución del Ejemplo 22A (0,0414 g, 0,128 mmol), Ejemplo 9A (0,0754 g, 0,112 mmol), *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (0,016 g, 0,133 mmol) y trietilamina (0,017 mL, 0,122 mmol) en tetrahidrofurano (0,55 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N, NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (25% de acetato de *terc*-butil éter de metilo/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,056 g, 0,064 mmol, 56.5% de rendimiento). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,65 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 10H), 7,01 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,80 (ddd, *J* = 9,0, 3,0, 1,1 Hz, 1H), 6,76 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,1 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J* = 9,5, 2,2 Hz, 1H), 5,03 (dd, *J* = 8,1, 3,7 Hz, 4H), 4,45 – 4,38 (m, 4H), 4,32 – 4,24 (m, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 3H), 2,43 (ddd, *J* = 14,3, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 1,99 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,73 (m, 6H); LC/MS (APCI⁺) *m/z* 877 (M+H)⁺.

Ejemplo 22C: 2-(fosfonooxi)etil carbonato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00318] Una solución del Ejemplo 22B (0,056 g, 0,064 mmol) en CH₂Cl₂ (0,30 mL) y ácido trifluoroacético (0,15 mL, 0,064 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, entonces se calentó hasta 35 °C y se dejó agitar durante 22 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante LC preparativa (columna YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm, 50 × 100 mm, 140 mL/minuto, 0 - 70% de gradiente de acetonitrilo en NH₄HCO₃ acuoso 25 mM durante 10 minutos) para proporcionar el compuesto del título (0,028 g, 0,040 mmol, 63% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,39 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45 (dt, *J* = 17,6, 8,9 Hz, 2H), 7,14 (s, 2H), 7,02 (ddd, *J* = 11,4, 5,0, 2,8 Hz, 2H), 6,81 (dd, *J* = 9,0, 2,8 Hz, 2H), 5,22 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,31 – 4,18 (m, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 1H), 3,99 – 3,77 (m, 2H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 2,02 - 1,72 (m, 8H); MS

(ESI⁻) m/z 694,8 (M-H)⁻.

Ejemplo 23: 3,3-dimetil-4-(fosfonooxi)butanoato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 122)

Ejemplo 23A: 4-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

5 **[00319]** A una solución de 3,3-dimetildihidrofuran-2,5-diona (2,0 g, 15,61 mmol) en tetrahidrofurano (75 mL) a 0 °C se le agregó una solución 2-metilpropan-2-olato de potasio 1,0 M en tetrahidrofurano (16,4 mL, 16,4 mmol) por goteo. La suspensión se calentó entonces hasta temperatura ambiente y se dejó calentar durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado y entonces se acidificó hasta pH 3 con HCl
10 3 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2,38 g de producto bruto como un aceite amarillo. A una solución de este material (1,0 g, 4,94 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) a 0 °C se le agregó una solución de tetrahidrofurano 1,0 M de complejo de tetrahidrofurano borano (9,89 mL, 9,89 mmol) por
15 goteo. La mezcla se agitó a temperatura durante 3 horas y se agregó metanol. La solución resultante se agitó durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el intermedio 4-hidroxi-3,3-dimetilbutanoato de *terc*-butilo que se utilizó sin purificación adicional.

[00320] A una solución de 4-hidroxi-3,3-dimetilbutanoato de *terc*-butilo (0,35 g, 1,859 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,974 mL, 5,58 mmol) y difosfato de tetrabencilo (2,403 g, 4,46 mmol) en CH₂Cl₂ (7,5 mL) se agregó tetra-*terc*-butoxi titanio (0,127 g, 0,372 mmol) a temperatura ambiente, y la solución se agitó durante 2 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice mediante el uso de un sistema ultrarrápido Biotage Isolera™ One con elución con acetato de etilo/heptanos (0~50%) para proporcionar
25 0,25 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,44 – 7,27 (m, 10H), 5,04 (dd, *J* = 8,2, 3,8 Hz, 4H), 3,76 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 2,10 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 23B: Ácido 4-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]-3,3-dimetilbutanoico

[00321] A la solución del Ejemplo 23A (390 mg, 0,722 mmol) en diclorometano (5,0 mL) a temperatura ambiente se le agregó ácido trifluoroacético (0,56 mL, 7,22 mmol) y la mezcla se
30 agitó durante 3 horas. Se agregó ácido trifluoroacético adicional (3,61 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. El ácido trifluoroacético y CH₂Cl₂ se eliminaron al alto vacío y el

residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex® Luna® C18(2) 10 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 50 mm). Un gradiente de 20-90% de acetonitrilo (A) y 0,1% de ácido trifluoroacético en agua (B) se utilizó durante 25 minutos, a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto) para proporcionar 250 mg del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,51 – 7,10 (m, 10H), 5,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 3,81 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 2,16 (s, 2H), 0,94 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 393,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 23C: 4-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]-3,3-dimetilbutanoato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00322] A una solución del producto del Ejemplo 1L (320 mg, 0,605 mmol), Ejemplo 23B (226 mg, 0,576 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (91 mg, 0,749 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3.0 mL) se le agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (199 mg, 1,04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó la *N,N*-dimetilformamida al alto vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex® Luna® C18(2) 10 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 50 mm). Un gradiente de 40-100% de acetonitrilo (A) y 0,1% de ácido trifluoroacético en agua (B) se utilizó durante 25 minutos, a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto) para proporcionar 300 mg del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,64 – 7,21 (m, 14H), 7,10 – 6,91 (m, 2H), 6,77 (dtdd, *J* = 11,8, 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 2H), 5,12 – 4,96 (m, 4H), 4,50 – 4,31 (m, 6H), 3,73 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 2,33 – 2,11 (m, 2H), 2,11 – 1,70 (m, 8H), 0,88 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 903,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 23D: 3,3-dimetil-4-(fosfonooxi)butanoato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00323] Una mezcla del Ejemplo 23C (120 mg, 0,133 mmol), Pd/C (22,6 mg, 10,6 µmol) y solución de HCl 4 N en dioxano (0,066 mL, 0,266 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 mL) en un recipiente Barnstead Hast C de 20 mL se agitó y se hidrógeno con 50 psi de hidrógeno a 25 °C durante 0,5 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa [columna plástica YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 µm empacada de forma personalizada, 25 × 70 mm, velocidad de flujo 70 mL/minuto, 0-100% de gradiente de acetonitrilo en amortiguador (0,1 % de ácido trifluoroacético)] para proporcionar 49 mg del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,43 (td, *J* = 8,9, 4,4 Hz, 2H), 7,03 – 6,91 (m, 2H), 6,76 (ddd, *J* = 8,9, 5,5, 2,9 Hz, 2H), 5,30 (dd, *J* = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,39

(m, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,38 (ddd, $J = 14,2, 9,4, 2,7$ Hz, 1H), 2,25 (dd, $J = 13,2, 3,9$ Hz, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,01 – 1,71 (m, 8H), 0,92 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 723,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 24: Metil carbonato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 123)

- 5 **[00324]** El producto del Ejemplo 17D (20 mg, 0.034 mmol) se disolvió en metanol (1.0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa [columna YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μ m, 50 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 140 mL/minuto, 5-100% de gradiente de acetonitrilo en amortiguador (bicarbonato de amonio acuoso 0,025 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio] para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 0,026 mmol, 76% de rendimiento).
 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,67 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,05 – 6,93 (m, 2H), 6,84 – 6,73 (m, 2H), 5,31 – 5,22 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,44 – 2,35 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,08 – 1,73 (m, 8H); MS (ESI⁺) m/z 587 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 25: Dimetilcarbamato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 124)**

- [00325]** El producto del Ejemplo 17D (20 mg, 0.034 mmol) se agregó a dimetilamina (2,0 M en tetrahidrofurano, 0,5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa [columna YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μ m, 50 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 140
 20 mL/minuto, gradiente de 5-100% de acetonitrilo en amortiguador (bicarbonato de amonio acuoso 0,025 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio] para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 0,03 mmol, 89% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,68 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,05 – 6,96 (m, 2H), 6,82 – 6,76 (m, 2H), 5,09 – 5,05 (m, 1H), 4,48 – 4,38 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 2,17 – 1,71 (m, 9H);
 25 MS (ESI⁺) m/z 600 (M+H)⁺.

Ejemplo 26: Hidrógenosulfato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 125)

- [00326]** A una suspensión del Ejemplo 1L (0,048 g, 0,090 mmol) en CH₂Cl₂ (0,50 mL) a temperatura ambiente se le agregó ácido sulfuroclórico (8 μ L, 0,120 mmol) y la mezcla se agitó
 30 durante 2,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice (12% de metanol/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,040 g, 0,065

mmol, 72% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,10 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (td, $J = 8,9, 4,0$ Hz, 2H), 7,10 (dd, $J = 11,3, 2,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 11,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,94 – 6,87 (m, 1H), 6,81 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,40 – 4,32 (m, 3H), 2,72 (ddd, $J = 13,0, 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,39 (ddd, $J = 12,9, 9,6, 3,0$ Hz, 2H), 2,05 – 1,73 (m, 5H), 1,73 – 1,61 (m, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 1H); MS (ESI⁻) m/z 607,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 27: Sulfamato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 126)

[00327] A una solución del producto del Ejemplo 1L (0,075 g, 0,14 mmol) en dimetilacetamida (1,5 mL) se le agregó cloruro de sulfamoilo (0,094 g, 0,81 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y entonces se purificó mediante HPLC preparativa [columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 50 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 90 mL/minuto, 5–100 % gradiente de acetonitrilo en amortiguador (0,1 % de ácido trifluoroacético)] para proporcionar el compuesto del título (0,056 g, 0,092 mmol, 65% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,68 (s, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 5H), 7,03 (ddd, $J = 11,3, 2,9, 1,9$ Hz, 2H), 6,82 (dddd, $J = 8,9, 4,8, 2,8, 1,2$ Hz, 2H), 5,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 7,0$ Hz, 4H), 2,22 (dd, $J = 25,9, 11,6$ Hz, 3H), 2,09 – 1,91 (m, 3H), 1,83 (t, $J = 10,5$ Hz, 4H); MS (ESI⁺) m/z 608 (M+H)⁺.

Ejemplo 28: 5-(Fosfonooxi)pentanoato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 127)

Ejemplo 28A: 5-[(di-terc-butoxifosforil)oxi]pentanoato de metilo

[00328] Una mezcla de 5-bromopentanoato de metilo (1,00 mL, 6,99 mmol) y di-terc-butilfosfato de tetra-*N*-butilamonio (3,31 g, 7,34 mmol) en dimetoxietano (20 mL) se agitó a 80 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (2 $\times$). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice de 80 g mediante el uso del sistema ultrarrápido Biotage Isolera™ One con elución con heptanos/acetato de etilo (3:7 a 2:8) para proporcionar el compuesto del título (1,68 g, 74%). MS (DCI⁺) m/z 325,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 28B: ácido 5-[(di-terc-butoxifosforil)oxi]pentanoico

[00329] Una solución del Ejemplo 28A (1,40 g, 4,32 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) y metanol (10 mL) se trató con una solución de hidróxido de litio monohidratado (0,453 g, 10,8

mmol) en agua (8 mL). La mezcla se agitó durante 3 horas y entonces la mayoría de los solventes se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con 2 mL de agua y se acidificó con ácido nítrico al 5% hasta pH 5. La emulsión resultante se extrajo con acetato de etilo (2×). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,12 g, 84%). MS (DCI⁺) *m/z* 311,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 28C: 5-[(di-terc-butoxifosforil)oxi]pentanoato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00330] A una solución del producto del Ejemplo 1L (0,300 g, 0,567 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,076 g, 0,623 mmol) y el Ejemplo 28B (0,211 g, 0,680 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8 mL) se le agregó clorhidrato de 1-(3-dimethylaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, 0,163 g, 0,850 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, entonces se inactivó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (2×). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice de 40 g mediante el uso del sistema ultrarrápido Biotage Isolera™ One con elución con heptanos/acetato de etilo (3:7 a 1:9) para proporcionar el compuesto del título (0,360 g, 77%). MS (ESI⁺) *m/z* 820,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 28D: 5-(fosfonooxi)pentanoato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00331] Una mezcla del Ejemplo 28C (0,355 g, 0,432 mmol) y ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,48 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el concentrado se purificó mediante HPLC de fase inversa realizada en una columna YMC TriArt™ C18 Hybrid (5 μm, 50 × 100 mm) mediante el uso de un gradiente de 3-100% de acetonitrilo:0,1% de ácido trifluoroacético acuoso a una velocidad de flujo de 140 mL/minuto para proporcionar el compuesto del título (0,206 g, 67%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,36 (td, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 2H), 6,90 (ddd, *J* = 11,0, 2,9, 1,0 Hz, 2H), 6,79 (dddd, *J* = 8,9, 4,0, 2,8, 1,2 Hz, 2H), 5,52 (dt, *J* = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 4,48 – 4,32 (m, 4H), 4,04 – 3,89 (m, 2H), 2,54 (ddd, *J* = 14,2, 9,4, 3,1 Hz, 1H), 2,34 (qd, *J* = 6,9, 2,6 Hz, 3H), 2,27 – 1,87 (m, 8H), 1,78 – 1,59 (m, 4H); MS (ESI⁺) *m/z* 709,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 29: piridin-3-carboxilato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 128)

[00332] A una suspensión del Ejemplo 1L(0,100 g, 0,19 mmol), trietilamina (0,034 mL, 0,244 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (0,0234 g, 0,192 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se le agregó cloruro de nicotinoilo (0,0299 g, 0,211 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadieron cloruro de nicotinoilo (0,0299 g, 0,211 mmol) y trietilamina (0,034 mL, 0,244 mmol) adicionales y la mezcla se agitó durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se inactivó con HCl 1 N (0,7 mL), se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (35% de acetato de etilo/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,0910 g, 0,143 mmol, 76% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,09 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,83 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,26 (dt, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (ddd, *J* = 7,9, 4,9, 0,9 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 6,79 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 6,65 (ddd, *J* = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 2,52 (buried), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 2,20 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,10 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,03 – 1,74 (m, 6H); MS (ESI⁻) *m/z* 632,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 30: yoduro de 3-[[{(2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-il]oxi]carbonil]-1-metilpiridin-1-io (Compuesto 129)

[00333] Una solución del Ejemplo 29 (0,075 g, 0,119 mmol) y yodometano (37 μ L, 0,594 mmol) en acetona (1,0 mL) se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se concentró entonces a presión reducida y se trituró con *tert*-butil éter de metilo (~1 mL). Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,090 g, 0,116 mmol, 98% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,45 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,94 (dt, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,1, 6,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,79 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 6,69 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 3,5 Hz, 7H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,35 (dd, *J* = 20,9, 11,1 Hz, 2H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 2,08 (m, con impureza de acetona), 2,00 – 1,77 (m, 5H); MS (ESI⁺) *m/z* 648,3 (M)⁺.

Ejemplo 31: ácido (2R)-2-[[{(2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-il]oxi]carbonil]amino}pentanodioico

(Compuesto 130)

[00334] A una solución del producto del Ejemplo 9A (0,08 g, 0,12 mmol) y ácido (*R*)-2-aminopentanodioico (0,070 g, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano (0,8 mL) se le agregó trietilamina (0,03 mL, 0,2 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con *N,N*-dimetilformamida (1 mL) y se purificó por HPLC preparativa [columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 50 × 100 mm, velocidad de flujo 90 mL/minuto, 5-100 % gradiente de acetonitrilo en amortiguador (0,1 % ácido trifluoroacético/agua)] para proporcionar el compuesto del título (0,015 g, 0,021 mmol, 18% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,62 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 10,7 Hz, 1H), 7,46 (dt, *J* = 13,2, 9,1 Hz, 2H), 7,07 – 6,98 (m, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,54 – 6,49 (m, 1H), 5,15 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 4,36 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 2,34 – 2,26 (m, 2H), 2,05 (s, 5H), 1,92 (d, *J* = 13,8 Hz, 3H), 1,82 (s, 4H); MS (ESI⁺) *m/z* 702 (M+H)⁺.

Ejemplo 32: dihidrógenofosfato de ({(2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-il}oxi)metilo (Compuesto 131)

Ejemplo 32A: N,N'-{[(2*S*)-2-[(metilsulfanil)metoxi]biciclo[2.2.2]octan-1,4-diil}bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida]

[00335] Una suspensión de hidruro de sodio (6,80 g, 170 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) se agitó a temperatura ambiente y se agregó yodo (4,79 g, 18,89 mmol) como un sólido en una parte. El producto del Ejemplo 1L (20,0 g, 37,8 mmol) se agregó y la mezcla se calentó hasta 40-45 °C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió entonces hasta <5 °C y se agregó metil sulfuro de clorometilo (6,24 mL, 76 mmol) manteniendo la temperatura a <5 °C. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 6 horas y entonces se vertió en una mezcla agitada vigorosamente de acetato de etilo (200 mL) y NH₄Cl acuoso saturado (200 mL) preenfriado hasta 5 °C. Después de calentar hasta temperatura ambiente, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (40 mL) y se secó en Na₂SO₄ anhidro. El material se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice (cartucho Teledyne ISCO RediSep Gold® de 750 g, 120 mL/minuto, 0-20% de gradiente de *tert*-butil éter de metilo/diclorometano en 60 minutos) para proporcionar el compuesto del título (14,5 g, 24,60 mmol, 65,1% de rendimiento). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,58 (s, 1H), 7,48 (td, *J* = 8,9, 4,3 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,03 (ddd, *J* = 11,5, 7,6, 2,8 Hz, 2H), 6,81 (dddd, *J* = 8,8, 4,2, 2,9, 1,2 Hz, 2H), 4,64 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,29 – 4,24 (m, 1H),

2,28 (ddd, $J = 13,6, 9,1, 2,6$ Hz, 1H), 2,21 -2,12 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 1H), 1,93 – 1,73 (m, 7H); LC/MS (APCI⁺) m/z 591 (M+H)⁺.

Ejemplo 32B: fosfato disódico de ((2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-il)oxi)metilo

- 5 **[00336]** A una suspensión del Ejemplo 32A (16,9 g, 28,7 mmol) y H₃PO₄ cristalino (19,48 g, 199 mmol) en tetrahidrofurano (170 mL) se agitó con tamices moleculares de 5Å activados (85 g) a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agregó de una sola vez *N*-yodosuccinimida sólida (9,69 g, 43,1 mmol). La mezcla se agitó durante 35 minutos, entonces se filtró a través de tierra diatomácea con acetato de etilo (200 mL) y se inactivó con
- 10 NaHCO₃ acuoso saturado (580 mL) y Na₂S₂O₃ acuoso saturado (75 mL). Se separaron las capas y se lavó la fracción orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL). Las capas acuosas se extrajeron nuevamente con acetato (100 mL) que contenía tolueno (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar 30 g de un sólido amarillo claro, que se trituró con *tert*-butil éter de metilo (3 volúmenes). El sólido se recogió mediante
- 15 filtración y los sólidos se enjuagaron con *tert*-butil éter de metilo y acetato de etilo. Los sólidos se secaron parcialmente al vacío para proporcionar 23 g de sólido blanco, que se disolvió en etanol hirviendo (60 mL) y se filtró en caliente. Los sólidos residuales se enjuagaron con etanol (10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 20 g de sólido, que se precipitó a partir de agua (6 mL) y alcohol isopropílico (60 mL). El precipitado se recogió
- 20 mediante filtración y los sólidos se enjuagaron con alcohol isopropílico, se sometieron a destilación azeotrópica con tolueno (50 mL) y se secaron al vacío para proporcionar un polvo blanco. Este material se suspendió con agua (30 mL), los sólidos se recogieron mediante filtración y los sólidos recogidos se lavaron con agua (5 mL). El sólido húmedo se disolvió en agua (65 mL) a 80 °C y se dejó enfriar lentamente hasta 40 °C. El material se enfrió entonces
- 25 hasta 10 °C y el precipitado se recogió mediante filtración. Los sólidos se enjuagaron con agua (15 mL) y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (12,4 g, 16,4 mmol, 57% de rendimiento, 4,56 % en peso de agua mediante KF). ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 11,2, 2,9$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 11,0, 2,8$ Hz, 1H), 6,85 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 6,79 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,3$ Hz, 1H), 5,21 (dd, $J = 7,3, 5,7$ Hz, 1H), 4,97 (dd, $J = 15,8, 5,8$ Hz, 1H), 4,63 (dd, $J = 2,6$ Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,30
- 30 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,75 (ddd, $J = 13,1, 11,1, 4,3$ Hz, 1H), 2,53 – 2,37 (m, 2H), 2,13 – 1,85 (m,

6H), 1,62 (dddd, $J = 13,2, 10,8, 5,7, 2,5$ Hz, 1H); MS (ESI⁻) m/z 636,9 (M-H)⁻.

Ejemplo 33: Acetato de (2R)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 132)

[00337] El primer compuesto de elución de la separación quiral, descrita en el Ejemplo 1M, fue el compuesto del título (3,23 g, 5,65 mmol, 38% de rendimiento). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (td, $J = 8,9, 2,0$ Hz, 2H), 7,00 (ddd, $J = 16,6, 11,4, 2,9$ Hz, 2H), 6,79 (dddd, $J = 8,6, 7,1, 2,9, 1,1$ Hz, 2H), 5,28 (dd, $J = 9,5, 2,4$ Hz, 1H), 4,48 – 4,39 (m, 4H), 2,39 (ddd, $J = 14,1, 9,4, 2,9$ Hz, 1H), 2,21 (dd, $J = 11,6, 7,6$ Hz, 1H), 2,02 (td, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,93 (dd, $J = 9,1, 6,9$ Hz, 2H), 1,89 – 1,76 (m, 5H); MS (ESI⁺) m/z 570,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 34: (Metilamino)acetato de (2R)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 133)

Ejemplo 34A: N,N'-[(2R)-2-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1,4-diil]bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida]

[00338] El compuesto del título se aisló mediante el uso de SFC preparativa quiral descrita en el Ejemplo 1L a medida que el primer pico se eluía de la columna. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,53 – 7,43 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,04 (ddd, $J = 12,3, 11,5, 2,9$ Hz, 2H), 6,82 (tdd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,45 (d, $J = 13,5$ Hz, 4H), 4,04 (dd, $J = 9,6, 3,1$ Hz, 1H), 2,27 (ddd, $J = 12,2, 9,4, 2,2$ Hz, 1H), 2,07 (ddd, $J = 12,2, 10,4, 4,7$ Hz, 1H), 1,96 – 1,72 (m, 8H); MS (ESI⁺) m/z 529,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 34B (metilamino)acetato de (2R)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00339] Una suspensión del producto del Ejemplo 34A (50 mg, 0,094 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,236 mmol) se trató con hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (40 mg, 0,104 mmol) y con ácido 2-((*terc*-butiloxycarbonil)(metil)amino)acético (27 mg, 0,142 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 horas y se concentró. Se agregó ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se dejó agitar durante 10 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC (columna Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μ m 100 Å AXIA™ 250 mm $\times$ 21,2 mm, velocidad de flujo 25 mL/minuto, 0-60% de gradiente de acetonitrilo en amortiguador (ácido trifluoroacético al 0,1% en agua)) para

proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético (45 mg, 0,063 mmol, 67% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (td, J = 8,9, 4,8 Hz, 2H), 6,98 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 2H), 6,76 (ddt, J = 8,9, 2,8, 1,4 Hz, 2H), 5,50 (dt, J = 9,6, 2,1 Hz, 1H), 4,47 – 4,34 (m, 4H), 4,03 – 3,82 (m, 2H), 2,45 – 2,35 (m, 1H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,12 – 2,01 (m, 1H), 1,96 (td, J = 13,4, 11,4, 5,4 Hz, 2H), 1,90 – 1,76 (m, 4H), 1,79 – 1,70 (m, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 601 (M+H) $^+$.

Ejemplo 35: Aminoacetato de (2R)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 134)

[00340] Una suspensión del producto del Ejemplo 34A (50 mg, 0,094 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,236 mmol) se trató con hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (40 mg, 0,104 mmol) y con ácido 2-((*tert*-butiloxicarbonil)amino)acético (25 mg, 0,143 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 horas y se concentró. Se agregó ácido trifluoroacético (1 mL) al residuo. La mezcla se dejó agitar durante 10 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC (columna Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 250 mm $\times$ 21,2 mm, velocidad de flujo 25 mL/minuto, 0-60% de gradiente de acetonitrilo en amortiguador (ácido trifluoroacético al 0,1% en agua)) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético (35 mg, 0,03 mmol, 42% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,18 (t, J = 5,3 Hz, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 3H), 6,97 (dt, J = 11,4, 2,6 Hz, 2H), 6,76 (dtd, J = 9,1, 3,2, 1,1 Hz, 2H), 5,48 (dd, J = 9,7, 2,6 Hz, 1H), 4,47 – 4,34 (m, 4H), 3,90 – 3,68 (m, 2H), 2,46 – 2,35 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,12 – 2,01 (m, 1H), 2,02 – 1,92 (m, 2H), 1,88 – 1,76 (m, 4H), 1,75 (dd, J = 9,0, 5,7 Hz, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 587 (M+H) $^+$.

Ejemplo 36: (2S)-2-amino-3-metilbutanoato de (2R)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 135)

[00341] Una suspensión del producto del Ejemplo 34A (50 mg, 0,094 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,236 mmol) se trató con hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (40 mg, 0,104 mmol) y con ácido (*S*)-2-((*tert*-butiloxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (31 mg, 0,143 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 horas y se concentró. Se agregó ácido trifluoroacético (0,2 mL) al residuo. La mezcla se dejó agitar durante 10 minutos

y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC (columna Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™ 250 mm × 21,2 mm, velocidad de flujo 25 mL/minuto, 0-60% de gradiente de acetonitrilo en amortiguador (ácido trifluoroacético al 0,1% en agua)) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético (25 mg, 0,034 mmol, 36% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,91 – 8,82 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (dt, *J* = 25,1, 8,9 Hz, 2H), 7,11 (dd, *J* = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,88 (ddd, *J* = 9,0, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 6,79 (ddd, *J* = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 9,6, 2,1 Hz, 1H), 4,52 – 4,41 (m, 2H), 4,21 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,47 – 2,38 (m, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,00 (s, 5H), 1,95 – 1,85 (m, 4H), 1,79 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 1,72 (dt, *J* = 13,7, 2,5 Hz, 1H); MS (ESI⁺) *m/z* 629 (M+H)⁺.

Ejemplo 37: *N,N'*-[(2*S*)-2-(metoximetoxi)biciclo[2.2.2]octan-1,4-diil]bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida] (Compuesto 136)

[00342] A una suspensión del Ejemplo 32A (0,0295 g, 0,050 mmol) y H₃PO₄ cristalino (0,035 g, 0,357 mmol) en tetrahidrofurano (0.60 mL) se agitó con tamices moleculares de 5Å activados (150 mg) a 0 °C durante 5 minutos y se agregó N-yodosuccinimida sólida (0,017 g, 0,075 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 minutos y se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente. La reacción se agitó entonces durante 90 minutos, se diluyó con ~1:1 de diclorometano/metanol, se inactivó con Na₂SO₃ acuoso saturado (5 gotas) y se agitó hasta que se disipó el color rojo. El material se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró a través de tierra diatomácea con ~1:1 diclorometano/metanol (total de ~5 mL) y se concentró. El residuo se purificó por LC preparativa (columna YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 µm, 50 × 100 mm, 140 mL/minuto, 10-100% gradiente de acetonitrilo en amortiguador de ácido carbónico acuoso saturado durante 11 minutos) para dar el compuesto del título (0,0070 g, 0,012 mmol, 24% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,56 (s, 1H), 7,48 (td, *J* = 8,9, 3,0 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,04 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,82 (dt, *J* = 2,7, 1,3 Hz, 1H), 6,80 (dt, *J* = 2,9, 1,3 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,23 (dd, *J* = 9,6, 2,6 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,28 (dd, *J* = 13,0, 10,2 Hz, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 2,03 – 1,70 (m, 8H).; MS (ESI⁺) *m/z* 573,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 38: [4-(fosfonooxi)fenil]acetato de {{{(2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-il}oxi}carbonil}oxi}metilo (Compuesto 137)

*Ejemplo 38A: Clorometil carbonato de (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-*

fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00343] A una suspensión del producto del Ejemplo 1L (0,302 g, 0,570 mmol) en piridina (0,30 mL, 3,72 mmol) se le agregó carbonocloridato de clorometilo (0,066 mL, 0,742 mmol) y la suspensión se agitó durante 3 horas. La mezcla se diluyó entonces con acetato de etilo, se lavó con agua, se extrajo nuevamente con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (15% de acetato de etilo/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,215 g, 0,346 mmol, 61% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,36 – 7,27 (m, 2H), 6,78 – 6,70 (m, 2H), 6,68 – 6,62 (m, 2H), 6,49 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,96 – 5,86 (m, 1H), 5,74 – 5,64 (m, 1H), 5,45 (dt, J = 9,5, 2,1 Hz, 1H), 4,40 – 4,27 (m, 4H), 2,70 (ddd, J = 14,3, 9,5, 3,1 Hz, 1H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,27 – 2,08 (m, 4H), 2,08 – 1,89 (m, 4H); LC/MS (APCI⁺) m/z 621 (M+H)⁺.

Ejemplo 38B: yodometil carbonato de (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo

[00344] Una suspensión del Ejemplo 38A (0,136 g, 0,218 mmol) y yoduro de sodio (0,098 g, 0,654 mmol) en acetona (1,3 mL) se calentó hasta 55 °C durante 60 minutos. La mezcla se dejó entonces enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera que contenía cierto Na₂S₂O₃ saturado (~0,5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El material se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,145 g, 0,203 mmol, 93% de rendimiento) que se utilizó como estaba. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,31 (td, J = 8,6, 3,2 Hz, 2H), 6,74 (td, J = 10,1, 2,9 Hz, 2H), 6,65 (tdd, J = 8,6, 2,9, 1,3 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,45 (dt, J = 9,5, 2,0 Hz, 1H), 4,41 – 4,26 (m, 4H), 2,70 (ddd, J = 14,4, 9,5, 3,1 Hz, 1H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,27 – 2,07 (m, 4H), 2,07 – 1,88 (m, 4H); LC/MS (APCI⁺) m/z 713 (M+H)⁺.

Ejemplo 38C: Ácido (4-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]fenil)acético

[00345] 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (25 g, 150 mmol) se disolvió en una solución comercial de 1H-tetrazol (0,45 M en acetonitrilo, 501 mL, 226 mmol) y la solución resultante se enfrió hasta <5 °C. Se agregó diisopropilfosforamidita de dibencilo (79 mL, 181 mmol) por goteo durante 5 minutos y la suspensión resultante se agitó a 0 °C (baño de agua helada) durante 60 minutos adicionales. A continuación, se agregó peróxido de hidrógeno al 30% (23,1 mL, 225 mmol) por goteo por medio de una jeringa durante 10 minutos, manteniendo la temperatura

interna por debajo de 20 °C. El matraz se retiró del baño de agua helada y la mezcla se agitó durante 60 minutos adicionales. El material se diluyó con 500 mL de agua y se agregó hidrato de hidróxido de litio puro (18,94 g, 451 mmol) en una parte. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se lavó con *terc*-butil éter de metilo (500 mL, 2×300 mL) y la capa acuosa se acidificó hasta pH = 1 con HCl 6 M. El material se extrajo entonces con *terc*-butil éter de metilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó en gel de sílice (10-100% de *terc*-butil éter/heptanos durante 30 minutos en columnas de gel de sílice de 2×330 g) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (31,2 g, 75,7 mmol, 50% de rendimiento). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,45 – 7,30 (m, 10H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 7,17 – 7,04 (m, 2H), 5,15 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 3,56 (s, 2H).

Ejemplo 38D: (4-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]fenil)acetato de {{{(2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-il}oxi)carbonil]oxi}metilo

[00346] A una suspensión de 38C (0,216 g, 0,525 mmol) en agua (1,6 mL) a 0 °C se le agregó hidróxido de sodio 1 M (0,56 mL, 0,560 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y se agregó entonces una solución de (nitrooxi)plata (0,104 g, 0,612 mmol) en agua (0,40 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 minutos y se agregó éter dietílico (0,75 mL). Entonces la mezcla se filtró para proporcionar (2-(4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)fenil)acetoxi)plata pura (0,203 g, 0,390 mmol, 74% de rendimiento) como un sólido gris, que se utilizó como estaba sin caracterización.

[00347] Una suspensión del material anterior (0,106 g, 0,203 mmol) y el Ejemplo 38B (0,145 g, 0,203 mmol) en acetonitrilo (1,0 mL) se agitó durante 20 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de tierra diatomácea y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (15-20% de acetato de etilo/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,108 g, 0,108 mmol, 53% de rendimiento). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (dt, J = 9,6, 8,9 Hz, 2H), 7,41 – 7,32 (m, 10H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 7,00 (ddd, J = 18,8, 11,4, 2,8 Hz, 2H), 6,78 (dddd, J = 14,4, 9,0, 2,9, 1,1 Hz, 2H), 5,72 (h, J = 5,2 Hz, 2H), 5,37 (dd, J = 9,5, 2,3 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 4,48 – 4,40 (m, 4H), 3,76 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 2,44 (ddd, J = 14,4, 9,4, 2,7 Hz, 1H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,09 – 1,95 (m, 2H), 1,93 – 1,73 (m, 6H); LC/MS (APCI⁺) *m/z* 999 (M+H)⁺.

Ejemplo 38E: [4-(fosfonoxi)fenil]acetato de {{{(2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-

fluorofenoxi)acetamido]biciclo[2.2.2]octan-2-il}oxi)carbonil}oxi}metilo

[00348] A una solución del Ejemplo 38D (0,102 g, 0,102 mmol) en acetato de etilo (4,0 mL) se le agregó Pd/C al 5 % (JM#9 húmedo) (26,3 mg, 0,110 mmol) en un reactor RS10 Hast C de 20 mL, que entonces se purgó con argón. La mezcla se agitó a 1200 rpm bajo 50 psi de hidrógeno a 25 °C y se ventiló después de 6 minutos. La mezcla se filtró a través de un embudo de filtro con una frita de polietileno empacada con tierra diatomácea, se concentró a presión reducida y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (70,0 mg, 0,086 mmol, 84%). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,73 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (td, J = 8,9, 6,6 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,99 (ddd, J = 20,7, 11,4, 2,8 Hz, 2H), 6,79 (ddd, J = 16,5, 8,9, 2,9 Hz, 2H), 5,71 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 5,36 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,49 – 4,38 (m, 4H), 3,71 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 2,49 – 2,41 (m, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,06 – 1,71 (m, 8H); MS (ESI⁻) *m/z* 815,1 (M-H)⁻.

Los siguientes compuestos se preparan mediante el uso de las metodologías descritas en los ejemplos anteriores.

Ejemplo 39: 3-[2,4-dimetil-3,6-bis(fosfonooxi)fenil]-3-metilbutanoato de (2*S*)-4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-1-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanamido]biciclo[2.2.2]octan-2-ilo (Compuesto 138)

Ejemplo 40: ácido (3-{3-[4-((2*S*)-4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-1-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanamido]biciclo[2.2.2]octan-2-il}oxi)-2-metil-4-oxobutan-2-il]-2,6-dimetil-4-(fosfonooxi)fenoxi}propil)fosfónico (Compuesto 139)

Ejemplo 41: 3-[2,4-dimetil-6-(fosfonooxi)fenil]-3-metilbutanoato de ((2*S*)-4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-1-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanamido]biciclo[2.2.2]octan-2-il}oxi)metilo (Compuesto 140)

Ejemplo 42: 3-[2,4-dimetil-3,6-bis(fosfonooxi)fenil]-3-metilbutanoato ((2*S*)-4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido]-1-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanamido]biciclo[2.2.2]octan-2-il}oxi)metilo (Compuesto 141)

Ensayos de caracterización

Abreviaturas

[00349] D5W para dextrosa al 5% en agua; DMSO para dimetilsulfóxido; HPLC-MS/MS para

cromatografía líquida de alto rendimiento con espectrometría de masas en tándem; HPMC para hidroxipropilmetilcelulosa; PEG para polietilenglicol; rpm para revoluciones por minuto;

Ejemplo 43: Ensayo de solubilidad

- 5 **[00350]** Se realizaron mediciones de solubilidad mediante el uso de un ensayo basado en placas de 96 pocillos de alto rendimiento. Para esto, se pesaron 0,2 mg de un compuesto de muestra y se agregó a una placa de muestra por triplicado y se agregaron 650 μ L de amortiguador fosfato con pH 7,4. La paca de muestra se tapó, se dejó en agitación en un
- 10 agitador de placas durante dos días a temperatura ambiente y entonces se centrifugó (2000 rpm, 10 minutos) para asentar los sólidos no disueltos. Se transfirieron 600 μ L de suspensión de sobrenadante acuoso de cada placa de muestra a una placa de filtro montada en la parte superior de una placa receptora. Se aplicó vacío para recoger el filtrado. Se realizaron las diluciones apropiadas en metanol/agua 50/50 y se realizó la cuantificación para concentración
- 15 seleccionados se informan en la Tabla 2. Algunos compuestos preferidos de la invención tiene una mayor solubilidad que el compuesto original (P), *N,N'*-[(2*S*)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1,4-diil]bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida].

Tabla 2. Solubilidad de compuestos ilustrativos de la invención.

N.º de compuesto	Solubilidad (amortiguador fosfato con pH 7,4) (μ M)
100	<0,82
102	59
115	936
116	903
117	598
120	812
121	>1000
122	317
125	152

N.º de compuesto	Solubilidad (amortiguador fosfato con pH 7,4) (µM)
127	645
131	>1000
P ¹	0,00005

1) P = N,N'-[(2S)-2-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1,4-diil]bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida]

Ejemplo 44: Ensayos farmacocinéticos

[00351] Seis ratones macho CD1 de ocho semanas de edad recibieron dosis con compuestos por vía oral a un volumen de dosificación de 10 mL/kg en vehículo A ((5:2:20:73 (v/v) sulfóxido de dimetilo:Tween 80 (polisorbato 80):PEG-400:D5W (dextrosa al 5% en agua)) o vehículo B (hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5% con 1 equivalente de NaOH). Se sacó sangre con tubos capilares cargados con ácido etilendiamintetraacético (EDTA) a través de la vena de la cola en los siguientes momentos: 0,25, 0,5, 1, 3, 6, 9, 12 y 24 horas, N = 3 mediciones por momento (se les sacó sangre a los ratones en cada momento). La sangre se centrifugó a 3000 rpm y se recogió el plasma. Se recogió tejido cerebral terminal, se congeló de forma instantánea y se analizó para verificar la concentraciones de fármaco.

[00352] Se extrajeron muestras y estándares de tejido o plasma mediante precipitación de proteínas con metanol:acetonitrilo 50:50 que contenía estándares internos. El sobrenadante se diluyó con agua (para profármacos que son potencialmente en ácido) o ácido fórmico al 0,1% en agua antes de la inyección en un sistema de HPLC-MS/MS para separación y cuantificación. Los analitos se separaron de los componentes de la matriz mediante el uso de cromatografía de fase inversa en una columna de 30×2,1 mm 5 µm Fortis PACE C18 mediante el uso del siguiente gradiente (fase móvil A = bicarbonato de amonio 25 mM e hidróxido de amonio 25 mM en agua; fase móvil B = acetonitrilo) a una velocidad de flujo de 1,5 mL/minuto.

Etapas	Tiempo total (minutos)	Velocidad de flujo (µL/minuto)	A (%)	B (%)
0	0,00	1500	95,0	5,0
1	0,20	1500	95,0	5,0
2	0,80	1500	5,0	95,0
3	1,00	1500	5,0	95,0

4 1,02

1500

95,0 5,0

[00353] El análisis de espectrometría de masas en tándem se llevó a cabo en un espectrómetro de masas de cuadrupolo triple SCIEX™ con una interfaz de ionización de electropulverización en modo de ion positivo (o negativo). La adquisición y evaluación de datos se realizó mediante el uso del software Analyst® (SCIEX™). Los valores de parámetros farmacocinéticos de compuestos seleccionados se informan en la Tabla 3. Todos los parámetros farmacocinéticos informados son para el compuesto original, *N,N'*-[(2*S*)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1,4-diyl]bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida], tras la conversión después de la dosificación del profármaco. Las dosis se informan para el equivalente de fármaco original (P). Los compuestos preferidos de la invención tienen valores de *C*_{máx} y AUC mayores que el compuesto original.

Tabla 3. Valores de parámetros farmacocinéticos de compuestos ilustrativos de la invención tras la conversión al compuesto original después de la dosificación del profármaco.

N.º de compuesto	Equivalente de dosis (mg/kg)	<i>C</i> _{máx} (ng/mL)	AUC (ng*h/mL)	PK de vehículo
100	3	82	422	A ¹
101	3	394	1500	A
	30	2620	13500	A
102	3	88	672	A
	30	171	1310	A
103	3	260	1020	A
	30	3200	14700	A
104	3	216	928	A
	30	2270	9810	A
105	3	163	642	A
	30	2710	9860	A
106	3	15	114	A
109	3	47	358	A
	30	461	2430	A
110	3	163	499	B ²

N.º de compuesto	Equivalente de dosis (mg/kg)	C_{máx} (ng/mL)	AUC (ng*h/mL)	PK de vehículo
	30	1410	6440	B
111	30	31	105	B
113	30	32	335	B
114	3	128	851	B
	30	504	2550	B
115	3	19	145	B
	30	79	962	B
116	3	4.3	10	B
	30	723	2700	B
117	30	146	502	B
118	3	4.1	9.5	B
	30	163	361	B
119	3	45	219	B
	30	445	2650	B
120	3	90	544	B
	30	148	916	B
121	3	37	242	B
	30	1210	3849	B
122	30	14	26	B
125	30	5.3	36	B
126	30	0	0	B
127	3	35	166	B
	30	1100	4530	B
131	3	101	515	B
	30	661	5540	B
137	3	112	379	B
	30	908	6050	B

N.º de compuesto	Equivalente de dosis (mg/kg)	C _{máx} (ng/mL)	AUC (ng*h/mL)	PK de vehículo
P ⁴	3	28	188	C ³
	30	113	656	C

1) Vehículo A = 5:2:20:73 (v/v) DMSO:Tween 80 (polisorbato 80):PEG-400:D5W (dextrosa al 5% en agua). 2) Vehículo B = HPMC al 0,5% con 1 equivalente de NaOH. 3) Vehículo C = HPMC al 0,5%. 4) P = N,N'-[(2S)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1,4-diil]bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida]

5

EQUIVALENTES Y ALCANCE

[00354] En las reivindicaciones, los artículos tales como “un”, “una” y “el”, “la”, “los”, “las” pueden significar uno o más de uno a menos que se indique lo contrario o sea evidente de otro modo del contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyan “o” entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno o todos los miembros del grupo están presentes, se utilizan o de alguna otra manera son relevantes para un producto o proceso dado, a menos que se indique otra cosa o sea evidente en el contexto. La invención incluye modalidades en las que exactamente un miembro del grupo está presente, se utiliza o de alguna otra manera es relevante para un producto o proceso dados. La invención incluye modalidades en las que más de uno, o la totalidad de los miembros del grupo están presentes, se utilizan o de alguna otra manera son relevantes para un producto o proceso dados.

[00355] Además, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que dependa de otra reivindicación puede modificarse de manera de incluir una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que sea dependiente de la misma reivindicación de base. Cuando los elementos se presentan como listas, por ejemplo, en el formato de grupo de Markush, también se divulga cada subgrupo de los elementos, y cualquiera uno o más elementos pueden ser eliminados del grupo. Debe entenderse que, en general, cuando se haga referencia a elementos o rasgos particulares de la invención, debe entenderse que determinadas modalidades de la invención o aspectos de la

invención consisten o consisten esencialmente en tales elementos y/o rasgos. Por razones de sencillez, estas modalidades no han sido específicamente expuestas *in haec verba* en la presente. También se observa que las expresiones “que comprende” y “que contiene” están destinadas a estar abiertas y permiten la inclusión de elementos o etapas adicionales. Donde se indiquen intervalos, los puntos extremos están incluidos. Además, y a menos que se indique de otro modo o sea evidente de otro modo a partir del contexto y comprensión de un experto en la técnica, los valores que se expresan como intervalos pueden adoptar cualquier valor específico o subintervalo dentro de los intervalos indicados en diferentes modalidades de la invención, al décimo de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

[00356] Esta solicitud se refiere a varias patentes emitidas, solicitudes de patentes publicadas, artículos de revistas y otras publicaciones, todos los cuales se incorporan en la presente por referencia. Si hay un conflicto entre cualquiera de las referencias incorporadas y la presente memoria descriptiva, predominará la memoria descriptiva. Además, cualquier modalidad particular de la presente invención que recaiga dentro de la técnica anterior puede excluirse explícitamente de una o más de las modalidades. Debido a que tales modalidades se consideran conocidas por un experto en la técnica, pueden excluirse incluso si la exclusión no se establece explícitamente en la presente. Cualquier modalidad particular de la invención puede ser excluida de cualquier reivindicación, por cualquier razón, esté o no relacionada con la existencia del estado de la técnica.

[00357] Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar, utilizando no más que una experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las modalidades específicas como se describe en la presente. Los alcances de las presentes modalidades descritas en la presente no tienen por objeto limitarse a la descripción precedente, sino que es más bien como se establece en las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en la técnica reconocerán que es posible introducir diversos cambios y modificaciones en esta memoria descriptiva sin apartarse del espíritu o alcances de la presente invención, tal como ésta se define en las siguientes reivindicaciones.

[00358] Se reivindica lo siguiente: