

TRATAMIENTOS CONTRA EL CÁNCER DIRIGIDOS A LAS CÉLULAS MADRE CANCEROSAS

SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 **[0001]** La presente solicitud reivindica la prioridad conforme al título 35 del U.S.C. (Código de los Estados Unidos), § 119(e) de la solicitud provisional de EE. UU., USSN 62/931,531, presentada el 6 de noviembre de 2019, que se incorpora a la presente mediante esta referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 **[0002]** El cáncer es generalizado y, a pesar de los avances médicos, sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo. En 2017 se diagnosticaron aproximadamente 1,7 millones de nuevos casos de cáncer y 600 000 personas murieron a causa de la enfermedad.¹ El cáncer es la segunda causa principal de muerte en todo el mundo y casi 1 de cada 6 muertes se debe al cáncer. Se espera que la cantidad de casos nuevos aumente en aproximadamente un 70 % en las próximas 2 décadas. El impacto económico del cáncer es significativo y va en aumento. El coste económico anual total del cáncer en 2010 se estimó en aproximadamente 1,16 billones de dólares estadounidenses.²

- 15 **[0003]** El cáncer es un término genérico para un gran grupo de enfermedades que pueden afectar cualquier parte del cuerpo. Otros términos utilizados son tumores malignos y neoplasias. El cáncer surge de la transformación de células normales en células tumorales en un proceso de múltiples etapas que generalmente evoluciona de una lesión precancerosa a un tumor maligno. Una característica que define del cáncer es la rápida creación de células anormales que crecen más allá de sus límites habituales y que luego pueden invadir partes adyacentes del cuerpo y diseminarse a otros órganos; este último proceso se conoce como metástasis. Las metástasis son una de las principales causas de muerte por cáncer. La causa más común de muerte por cáncer son los cánceres de pulmón, hígado, colorrectal, estómago y mama.

- 25 **[0004]** Si bien ha habido algún progreso en el tratamiento de subconjuntos de tipos de cáncer, la tasa promedio de mortalidad por cáncer sigue siendo extremadamente alta, con poca mejora general en la crisis actual del cáncer. Casi todos los tratamientos modernos contra el cáncer, incluida la quimioterapia, la terapia dirigida y la inmunoterapia, se enfocan en reducir el volumen de los tumores sin atacar las células más peligrosas del tumor: las células madre

cancerosas. Las células madre cancerosas son responsables de la propagación de células cancerosas por todo el cuerpo, el crecimiento de tumores, la resistencia del cáncer a la quimioterapia y la recurrencia de tumores después del tratamiento o la extirpación quirúrgica.^{3,4} Debido a que los tratamientos actuales no se dirigen a la población de células madre cancerosas, con frecuencia provocan el aumento de tumores resistentes y la propagación continua del cáncer.

COMPENDIO DE LA INVENCION

[0005] El descubrimiento de las células madre cancerosas brinda la oportunidad de fusionar los campos de la oncología y la biología de las células madre.^{5,6} Al enfocarse en lo que hace que el cáncer sea tan peligroso (las propiedades de las células madre embrionarias o de las células madre adultas de las células madre cancerosas que forman la base para el crecimiento, la propagación y la resistencia del cáncer), se puede lograr el desarrollo de terapias efectivas y no tóxicas a través de una estrategia llamada terapia de contención del cáncer. Las terapias que pueden disminuir tanto el volumen del tumor como alterar las células madre cancerosas cambiarán el tratamiento del cáncer.⁷

[0006] En la presente memoria se describen compuestos que fuerzan la diferenciación de las células madre cancerosas, inhibiendo las vías de transducción de señales que son necesarias para la metástasis, que son las mismas vías utilizadas por las células madre durante la diferenciación y el desarrollo.^{8,9} Estas propiedades se pueden abordar de forma segura porque solo se encuentran en las células madre y no en el tejido adulto sano.

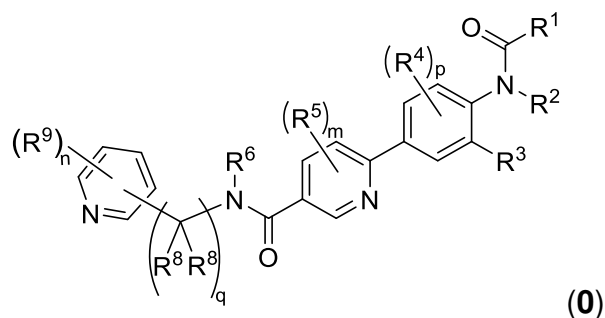
[0007] En la presente memoria se describen compuestos que modulan la nicotinamida fosforribosiltransferasa (NAMPT, por sus siglas en inglés), la producción de mononucleótido de nicotinamida (NMN, por sus siglas en inglés), la producción de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD, por sus siglas en inglés), la señalización de la NAMPT, una vía de NAMPT y/o el metabolismo celular.

[0008] Estos compuestos serán más efectivos que los tratamientos tradicionales contra el cáncer para disminuir el crecimiento del tumor, prolongar la vida, y/o prevenir la metástasis y recurrencia. Además, debido a que la reactivación de las propiedades embrionarias es una propiedad compartida por muchos tipos de tumores, se espera que la terapia de contención del cáncer sea eficaz en muchos tipos diferentes de cáncer, incluidos la leucemia y el cáncer de colon, estómago, próstata, testículos y mama.

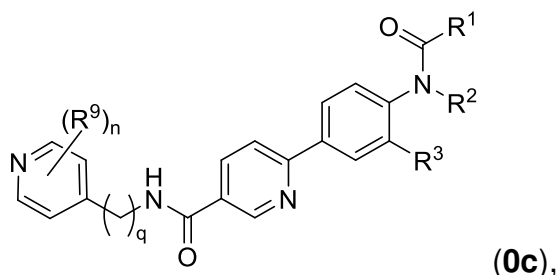
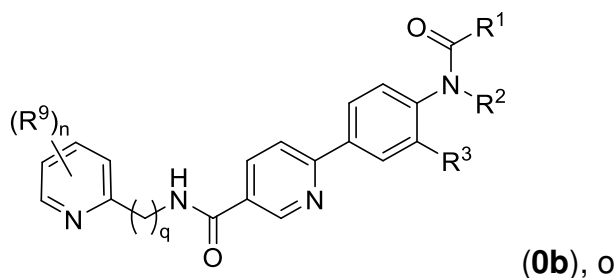
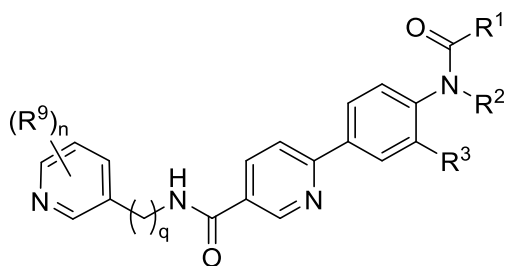
[0009] En la presente memoria se describen compuestos, métodos, composiciones, usos y kits

que permiten tratar enfermedades proliferativas, neoplasias benignas y cáncer.

[0010] En un aspecto, la descripción proporciona compuestos con la fórmula **(0)**:

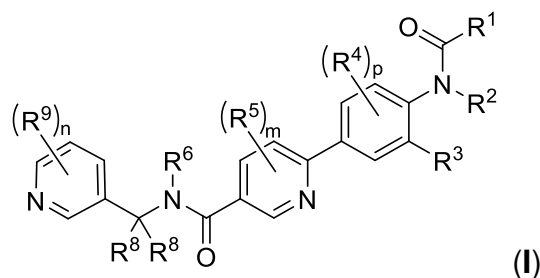


o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, en el que las variables enumeradas en la fórmula **(0)** son como se describen en la presente memoria. En determinados aspectos, un compuesto con la fórmula **(0)** tiene la fórmula **(0a)**, **(0b)**, o **(0c)**:



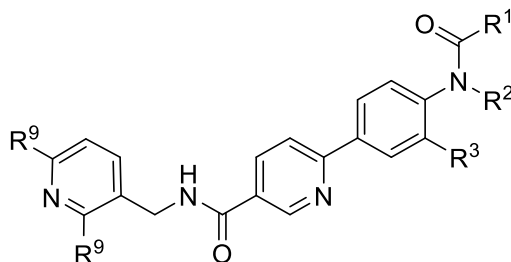
o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, en el que las variables son como se describen en la presente memoria.

[0011] En un aspecto, la descripción proporciona compuestos con la fórmula **(I)**:

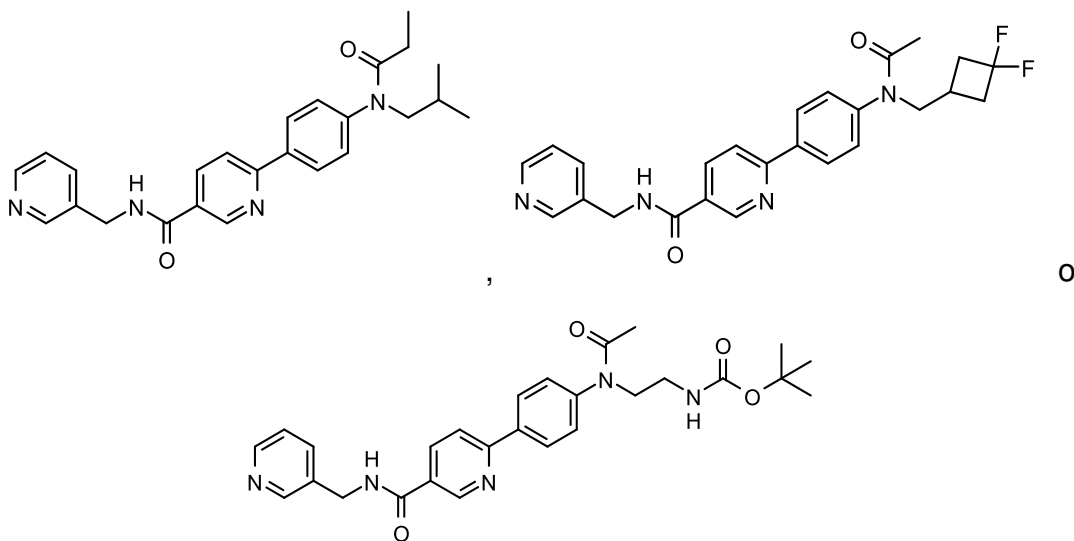


o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal,

tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, en el que las variables enumeradas en la fórmula (I) son como se describen en la presente memoria. En determinados aspectos, un compuesto con la fórmula (I) tiene la fórmula (Ia):



- 5 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, en el que las variables enumeradas en la fórmula (Ia) son como se describen en la presente memoria. En determinados aspectos, un compuesto con la fórmula (I) tiene la fórmula:



10

[0012] En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para tratar el cáncer que comprenden administrar a un sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos en el que las variables enumeradas en la fórmula (0) o (I) son como se describen en la presente memoria.

15

[0013] En determinadas modalidades, el cáncer comprende células madre cancerosas. En determinadas modalidades, el cáncer implica o se asocia a células madre cancerosas. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer gástrico, tumor del estroma

20

gastrointestinal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de testículo, cáncer de próstata, cáncer de hígado o cáncer de endometrio. En determinadas modalidades, el cáncer es leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide aguda). En determinadas modalidades, el cáncer es linfoma. En determinadas modalidades, el cáncer es mieloma múltiple. En determinadas modalidades, el sujeto necesita medicina o terapia regenerativa.

[0014] En incluso otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos y usos que comprenden poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0015] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos y usos que comprenden eliminar una célula con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0016] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos y usos que comprenden poner en contacto un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, con una célula, tejido o muestra biológica para inhibir el crecimiento tumoral, regenerar o diferenciar una o más células, prevenir la metástasis, eliminar células cancerosas, reducir las propiedades embrionarias o las propiedades de las células madre adultas de una o más células, reducir la viabilidad celular, y/o prevenir la proliferación celular.

[0017] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para inhibir la NAMPT en un sujeto que comprende administrar a un sujeto un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0018] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al inhibir la NAMPT en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto

descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (**0**) o (**I**)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

- [0019]** En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para inhibir la producción de dinucleótido de nicotinamida y adenina en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (**0**) o (**I**)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.
- 5
- [0020]** En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastornos en un sujeto al inhibir la producción de dinucleótido de nicotinamida y adenina en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (**0**) o (**I**)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.
- 10
- [0021]** En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para inhibir la producción de mononucleótido de nicotinamida en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (**0**) o (**I**)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.
- 15
- [0022]** En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al inhibir la producción de mononucleótido de nicotinamida en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (**0**) o (**I**)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.
- 20
- [0023]** En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para reducir la infiltración de células inflamatorias en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (**0**) o (**I**)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.
- 25
- [0023]** En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para reducir la infiltración de células inflamatorias en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (**0**) o (**I**)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.
- 30

cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0024] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al reducir la infiltración de células inflamatorias en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula **(0)** o **(I)**), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0025] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para reducir la proliferación celular en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula **(0)** o **(I)**), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0026] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al reducir la proliferación celular en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula **(0)** o **(I)**), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0027] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para reducir el estado o actividad metabólica celular en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula **(0)** o **(I)**), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0028] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al reducir el estado o actividad metabólica celular en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula **(0)** o **(I)**), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0029] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para reducir la actividad inflamatoria en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula **(0)** o **(I)**), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0030] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al reducir la actividad inflamatoria en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula **(0)** o **(I)**), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0031] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para disminuir la señalización de la NAMPT en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula **(0)** o **(I)**), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0032] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al disminuir la señalización de la NAMPT en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula **(0)** o **(I)**), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0033] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para inhibir una vía de NAMPT en un sujeto, tal método comprende administrar a un sujeto un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula **(0)** o **(I)**), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0034] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al inhibir una vía de NAMPT en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula **(0)** o

(I)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0035] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para inhibir una vía de NAMPT en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0036] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para disminuir la señalización de la NAMPT en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0037] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para disminuir la actividad inflamatoria en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0038] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para reducir el estado o actividad metabólica celular en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0039] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para reducir la proliferación celular en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0040] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para reducir

la infiltración de células inflamatorias en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0041] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para inhibir la producción de dinucleótido de nicotinamida y adenina en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0042] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para inhibir la producción de mononucleótido de nicotinamida en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0043] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para inhibir la NAMPT en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0044] En algunas modalidades, el contacto es *in vitro* o *ex vivo*.

[0045] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0046] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona composiciones que comprenden un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato,

polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, y opcionalmente un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico. En determinadas modalidades, la composición es una composición farmacéutica. En determinadas modalidades, la composición comprende adicionalmente un agente farmacéutico adicional.

[0047] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (**0**) o (**I**)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional se administra antes, simultáneamente o después del compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (**0**) o (**I**)), o una sal, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o, profármaco de este, o composición aceptable desde un punto de vista farmacéutico que se describen en la presente memoria.

[0048] En aspectos adicionales, la presente descripción proporciona kits que comprenden un compuesto descrito en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (**0**) o (**I**)), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos; o una composición como se describe en la presente memoria; e instrucciones para usar el compuesto, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos, profármaco o composición farmacéutica.

[0049] Los detalles de determinadas modalidades de la invención se exponen en la descripción detallada de determinadas modalidades, como se describe a continuación. Otras características, objetivos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de las definiciones, los ejemplos y las reivindicaciones.

DEFINICIONES

[0050] Por conveniencia, se recogen en la presente memoria determinados términos empleados en la presente memoria, en la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas.

[0051] A menos que el contexto requiera lo contrario, los términos singulares incluirán los plurales, y los términos plurales incluirán el singular.

[0052] La expresión «en algunas modalidades» y la expresión «en determinadas modalidades» se usan indistintamente.

5 **[0053]** Las siguientes definiciones son términos más generales usados a lo largo de la presente solicitud.

[0054] Las formas singulares «un/una» y «el/la», incluyen referentes plurales, salvo que el contexto indique claramente lo contrario. De manera similar, la palabra «o» pretende incluir «y» a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

10 **[0055]** Excepto en los ejemplos, o donde se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes o condiciones de reacción utilizados en la presente memoria deben entenderse modificados en todos los casos por el término «aproximadamente». Generalmente «alrededor de» y «aproximadamente» significan un grado aceptable de error para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las mediciones.

15 Los ejemplos de grados de error se encuentran dentro del 20 por ciento (%), típicamente el 10 % y, más típicamente, dentro del 5 %, el 4 %, el 3 %, el 2 % o el 1 % de un valor o intervalo de valores determinado.

[0056] 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
20 periódica de los elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75.^a ed., cubierta interior, y los grupos funcionales específicos generalmente se definen como se describe allí. 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; Michael B. Smith, *March's Advanced Organic*
25 *Chemistry*, 7.^a edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2013; Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2018; y Carruthers, *Some Modern Métodos of Organic Synthesis*, 3.^a edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

[0057] Los compuestos que se describen en la presente memoria pueden incluir uno o más
30 centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en varias formas estereoisoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos que se describen en la presente memoria pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluidas

mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros se pueden aislar de las mezclas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC, por sus siglas en inglés) y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferidos pueden prepararse mediante síntesis asimétrica. Véase, por ejemplo, Jacques y cols., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen y cols., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La descripción también abarca compuestos como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros y, de manera alternativa, como mezclas de varios isómeros.

[0058] En una fórmula, ~~~ es un enlace sencillo en el que no se especifica la estereoquímica de los restos inmediatamente unidos, --- está ausente o es un enlace sencillo, y == o === es un enlace sencillo o doble.

[0059] A menos que se indique lo contrario, una fórmula que se ilustra en la presente memoria incluye compuestos que no incluyen átomos enriquecidos isotópicamente y también compuestos que incluyen átomos enriquecidos isotópicamente. Los compuestos que incluyen átomos enriquecidos isotópicamente pueden ser útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas y/o sondas en ensayos biológicos.

[0060] El término «alifático» incluye hidrocarburos saturados e insaturados, no aromáticos, de cadena lineal (es decir, no ramificados), ramificados, acíclicos y cíclicos (es decir, carbocíclicos). En algunas modalidades, un grupo alifático está opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales (por ejemplo, halo, como fluoro). Como apreciará un experto en la técnica, «alifático» pretende incluir restos en la presente memoria restos de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo.

[0061] Cuando se enumera un intervalo de valores («intervalo»), se pretende abarcar cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Un intervalo incluye los valores en los dos extremos del intervalo a inferior al se indique lo contrario. Por ejemplo, «un número entero entre 1 y 4» hace referencia a 1, 2, 3 y 4, Por ejemplo, «alquilo de C₁₋₆» pretende abarcar, alquilo de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ y C₅₋₆.

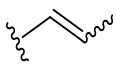
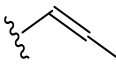
[0062] «Alquilo» hace referencia a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado que tiene entre 1 y 20 átomos de carbono («alquilo de C₁₋₂₀»). En algunas

modalidades, un grupo alquilo tiene entre 1 y 12 átomos de carbono («alquilo de C₁₋₁₂»). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene entre 1 y 10 átomos de carbono («alquilo de C₁₋₁₀»). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene entre 1 y 9 átomos de carbono («alquilo de C₁₋₉»). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono («alquilo de C₁₋₈»). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene entre 1 y 7 átomos de carbono («alquilo de C₁₋₇»). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono («alquilo de C₁₋₆»). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene entre 1 y 5 átomos de carbono («alquilo de C₁₋₅»). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene entre 1 y 4 átomos de carbono («alquilo de C₁₋₄»). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene entre 1 y 3 átomos de carbono («alquilo de C₁₋₃»). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene entre 1 y 2 átomos de carbono («alquilo de C₁₋₂»). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono («alquilo de C₁»). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene entre 2 y 6 átomos de carbono («alquilo de C₂₋₆»). Los ejemplos de grupos alquilo de C₁₋₆ incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), *n*-propilo (C₃), isopropilo (C₃), *n*-butilo (C₄), *tert*-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), *n*-dodecilo (C₁₂) y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquilo está opcionalmente sustituido independientemente, por ejemplo, no sustituido (un «alquilo no sustituido») o sustituido (un «alquilo sustituido») con uno o más sustituyentes (por ejemplo, halógeno, como F). En determinadas modalidades, el grupo alquilo es alquilo de C₁₋₁₂ no sustituido (por ejemplo, –CH₃ (Me), etilo no sustituido (Et), propilo no sustituido (Pr, por ejemplo, *n*-propilo no sustituido (*n*-Pr), isopropilo no sustituido (*i*-Pr)), butilo no sustituido (Bu, por ejemplo, *N*-butilo no sustituido (*n*-Bu), *tert*-butilo no sustituido (*tert*-Bu o *t*-Bu), *sec*-butilo no sustituido (*sec*-Bu o *s*-Bu), isobutilo no sustituido (*i*-Bu)). En determinadas modalidades, el grupo alquilo es alquilo de C₁₋₁₂ sustituido (tal como alquilo de C₁₋₆ sustituido, por ejemplo, –CH₂F, –CHF₂, –CF₃, –CH₂CH₂F, –CH₂CHF₂, –CH₂CF₃, o bencilo (Bn)). El punto de unión del alquilo puede ser un enlace sencillo (por ejemplo, como en –CH₃), enlace doble (por ejemplo, como en =CH₂), o enlace triple (por ejemplo, como en ≡CH). Los restos =CH₂ y ≡CH son también alquilo.

[0063] En algunas modalidades, un grupo alquilo se sustituye con uno o más halógenos. «Perhaloalquilo» es un grupo alquilo sustituido como se define en la presente memoria en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados independientemente por un halógeno, por ejemplo, fluoro, bromo, cloro o yodo. En algunas modalidades, un resto alquilo tiene entre

- 1 y 8 átomos de carbono («perhaloalquilo de C₁₋₈»). En algunas modalidades, un resto alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono («perhaloalquilo de C₁₋₆»). En algunas modalidades, un resto alquilo tiene entre 1 y 4 átomos de carbono («perhaloalquilo de C₁₋₄»). En algunas modalidades, un resto alquilo tiene entre 1 y 3 átomos de carbono («perhaloalquilo de C₁₋₃»).
- 5 En algunas modalidades, un resto alquilo tiene entre 1 y 2 átomos de carbono («perhaloalquilo de C₁₋₂»). En algunas modalidades, todos los átomos de hidrógeno se reemplazan con fluoro. En algunas modalidades, todos los átomos de hidrógeno se reemplazan con cloro. Los ejemplos de grupos perhaloalquilo incluyen -CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFCl₂, -CF₂Cl y similares.
- 10 **[0064]** «Alquenilo» hace referencia a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene entre 2 y 20 átomos de carbono y uno o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro, según lo permita la valencia) dobles enlaces carbono-carbono, y ningún enlace triple («alquenilo de C₂₋₂₀»). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene entre 2 y 10 átomos de carbono («alquenilo de C₂₋₁₀»). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene entre 2
- 15 y 9 átomos de carbono («alquenilo de C₂₋₉»). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene entre 2 y 8 átomos de carbono («alquenilo de C₂₋₈»). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene entre 2 y 7 átomos de carbono («alquenilo de C₂₋₇»). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene entre 2 y 6 átomos de carbono («alquenilo de C₂₋₆»). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene entre 2 y 5 átomos de carbono («alquenilo de C₂₋₅»).
- 20 En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene entre 2 y 4 átomos de carbono («alquenilo de C₂₋₄»). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene entre 2 y 3 átomos de carbono («alquenilo de C₂₋₃»). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono («alquenilo de C₂»). El uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (como en 2-butenilo) o terminales (como en 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alquenilo de C₂₋₄
- 25 incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄), y similares. Los ejemplos de grupos alquenilo de C₂₋₆ incluyen los grupos alquenilo C₂₋₄ mencionados anteriormente, así como pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅), hexenilo (C₆) y similares. Los ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo (C₇), octenilo (C₈), octatrienilo (C₈) y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo
- 30 alquilo está opcionalmente sustituido independientemente, por ejemplo, no sustituido (un «alquenilo no sustituido») o sustituido (un «alquenilo sustituido») con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el grupo alquenilo es alquenilo de C₂₋₁₀ no sustituido. En determinadas modalidades, el grupo alquenilo es alquenilo de C₂₋₁₀ sustituido. En un grupo

alquenilo, un doble enlace C=C para el que no se especifica la estereoquímica (por ejemplo, –

CH=CHCH₃, , o ) puede estar en la configuración (*E*)- o (*Z*).

[0065] «Alquinilo» hace referencia a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene entre 2 y 20 átomos de carbono y uno o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro, según lo permita la valencia) enlaces triples carbono-carbono, y opcionalmente uno o más enlaces dobles («alquinilo de C_{2–20}»). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene entre 2 y 10 átomos de carbono («alquinilo de C_{2–10}»). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene entre 2 y 9 átomos de carbono («alquinilo de C_{2–9}»). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene entre 2 y 8 átomos de carbono («alquinilo de C_{2–8}»). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene entre 2 y 7 átomos de carbono («alquinilo de C_{2–7}»). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene entre 2 y 6 átomos de carbono («alquinilo de C_{2–6}»). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene entre 2 y 5 átomos de carbono («alquinilo de C_{2–5}»). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene entre 2 y 4 átomos de carbono («alquinilo de C_{2–4}»). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene entre 2 y 3 átomos de carbono («alquinilo de C_{2–3}»). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono («alquinilo de C₂»). El uno o más enlaces triples de carbono-carbono pueden ser internos (como en 2–butinilo) o terminales (como en 1–butinilo). Los ejemplos de grupos alquinilo de C_{2–4} incluyen etinilo (C₂), 1–propinilo (C₃), 2–propinilo (C₃), 1–butinilo (C₄), 2–butinilo (C₄) y similares. Los ejemplos de grupos alquenilo de C_{2–6} incluyen los grupos alquinilo de C_{2–4} mencionados anteriormente, así como pentinilo (C₅), hexinilo (C₆) y similares. Los ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo (C₇), octinilo (C₈) y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido independientemente, por ejemplo, no sustituido (un «alquinilo no sustituido») o sustituido (un «alquinilo sustituido») con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el grupo alquinilo es alquinilo de C_{2–10} no sustituido. En determinadas modalidades, el grupo alquinilo es alquinilo de C_{2–10} sustituido.

[0066] «Carbociclilo» o «carbocíclico» hace referencia a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene entre 3 y 13 átomos de carbono en el anillo («carbociclilo de C_{3–13}») y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático. En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene entre 3 y 8 átomos de carbono en el anillo («carbociclilo de C_{3–8}»). En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene entre 3 y 7 átomos de carbono en el anillo («carbociclilo de C_{3–7}»). En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene entre 3 y 6 átomos

de carbono en el anillo («carbociclilo de C₃₋₆»). En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene entre 5 y 10 átomos de carbono en el anillo («carbociclilo de C₅₋₁₀»). Los ejemplos de grupos carbociclilo de C₃₋₆ incluyen ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), 5 ciclohexadienilo (C₆) y similares. Los ejemplos de grupos carbociclilo de C₃₋₈ incluyen los grupos carbociclilo de C₃₋₆ mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo (C₈), biciclo[2,2,1]heptanilo (C₇), biciclo[2,2,2]octanilo (C₈) y similares. Los ejemplos de grupos carbociclilo de C₃₋₁₀ incluyen los grupos carbociclilo C₃₋₈ mencionados anteriormente, así como 10 ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1*H*-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), spiro[4,5]decanilo (C₁₀) y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores. En determinadas modalidades, el grupo carbociclilo es monocíclico («carbociclilo monocíclico») o contiene un sistema de anillo fusionado, con puente o espiro como un sistema bicíclico («carbociclilo bicíclico»). El carbociclilo puede estar saturado, y el carbociclilo saturado 15 se denomina «cicloalquilo». En algunas modalidades, carbociclilo es un grupo carbociclilo monocíclico, saturado que tiene entre 3 y 10 átomos de carbono en el anillo (cicloalquilo de «C₃₋₁₀»). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 8 átomos de carbono en el anillo («cicloalquilo de C₃₋₈»). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 6 átomos de carbono en el anillo («cicloalquilo de C₃₋₆»). En algunas modalidades, un grupo 20 cicloalquilo tiene entre 5 y 6 átomos de carbono en el anillo («cicloalquilo de C₅₋₆»). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene entre 5 y 10 átomos de carbono en el anillo («cicloalquilo de C₅₋₁₀»). Los ejemplos de grupos cicloalquilo de C₅₋₆ incluyen ciclopentilo (C₅) y ciclohexilo (C₅). Los ejemplos de grupos cicloalquilo de C₃₋₆ incluyen los grupos cicloalquilo de C₅₋₆ mencionados anteriormente, así como ciclopropilo (C₃) y ciclobutilo (C₄). Los ejemplos 25 de grupos cicloalquilo de C₃₋₈ incluyen los grupos cicloalquilo de C₃₋₆ mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C₇) y ciclooctilo (C₈). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido independientemente, (un «cicloalquilo no sustituido») o sustituido (un «cicloalquilo sustituido») con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el grupo cicloalquilo es 30 cicloalquilo de C₃₋₁₀ no sustituido. En determinadas modalidades, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo de C₃₋₁₀ sustituido. El carbociclilo puede estar parcialmente no saturado. El carbociclilo puede incluir cero, uno o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro, según lo permita la valencia) enlaces dobles C=C en todos los anillos del sistema de anillos carbocíclicos que no

son aromáticos ni heteroaromáticos. El carbociclilo que incluye uno o más (por ejemplo, dos o tres, según lo permita la valencia) enlaces dobles C=C en el anillo carbocíclico se denomina «cicloalquenilo». El carbociclilo que incluye uno o más (por ejemplo, dos o tres, según lo permita la valencia) enlaces triples C≡C en el anillo carbocíclico se denomina «cicloalquinilo».

- 5 El carbociclilo incluye arilo. «Carbociclilo» también incluye sistemas de anillos en los que el anillo carbociclilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo en los que el punto de unión está en el anillo carbociclilo y, en tales casos, el número de carbonos sigue designando el número de carbonos en el sistema de anillos carbocíclicos. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo carbociclilo está
- 10 opcionalmente sustituido independientemente, por ejemplo, no sustituido (un «carbociclilo no sustituido») o sustituido (un «carbociclilo sustituido») con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el grupo carbociclilo es carbociclilo de C₃₋₁₀ no sustituido. En determinadas modalidades, el grupo carbociclilo es carbociclilo de C₃₋₁₀ sustituido. En determinadas modalidades, el carbociclilo es monocíclico, de 3 a 7 miembros, sustituido o no
- 15 sustituido. En determinadas modalidades, el carbociclilo es bicíclico, de 5 a 13 miembros, sustituido o no sustituido.

- [0067] En algunas modalidades, «carbociclilo» es un grupo carbociclilo monocíclico, saturado que tiene entre 3 y 10 átomos de carbono en el anillo (cicloalquilo de «C₃₋₁₀»). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 8 átomos de carbono en el anillo
- 20 («cicloalquilo de C₃₋₈»). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 6 átomos de carbono en el anillo («cicloalquilo de C₃₋₆»). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene entre 5 y 6 átomos de carbono en el anillo («cicloalquilo de C₅₋₆»). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene entre 5 y 10 átomos de carbono en el anillo («cicloalquilo de C₅₋₁₀»). Los ejemplos de grupos cicloalquilo de C₅₋₆ incluyen ciclopentilo (C₅) y ciclohexilo (C₆). Los ejemplos de grupos cicloalquilo de C₃₋₆ incluyen los grupos cicloalquilo de C₅₋₆ mencionados anteriormente, así como ciclopropilo (C₃) y ciclobutilo (C₄). Los ejemplos de grupos cicloalquilo de C₃₋₈ incluyen los grupos cicloalquilo de C₃₋₆ mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C₇) y ciclooctilo (C₈). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido
- 25 independientemente, (un «cicloalquilo no sustituido») o sustituido (un «cicloalquilo sustituido») con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo de C₃₋₁₀ no sustituido. En determinadas modalidades, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo de C₃₋₁₀ sustituido. En determinadas modalidades, el carbociclilo incluye 0, 1 o 2
- 30

enlaces dobles C=C en el sistema de anillos carbocíclicos, según lo permita la valencia.

[0068] «Carbociclilalquilo», «carbociclil-alquilo de C_{x-x} de X a X miembros», o «carbociclil-C_{x-x}-alquilo de X a X miembros», en el que cada instancia de X es un número entero, es un subconjunto de «alquilo» y hace referencia a un grupo alquilo sustituido por un grupo carbociclilo, en el que el punto de unión está en el resto alquilo. Por ejemplo, un grupo carbociclil-C₁₋₁₂-alquilo de 3 a 13 miembros hace referencia a un grupo alquilo de C₁₋₁₂ (por ejemplo, metilo, etilpropilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo) sustituido por un grupo carbociclilo de 3 a 13 miembros (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo).

[0069] «Heterociclilo» o «heterocíclico» hace referencia a un radical de un sistema de anillo no aromático de 3 a 13 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre («heterociclilo de 3–10 miembros»). En los grupos heterociclilo 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. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico («heterociclilo monocíclico») o un sistema de anillo fusionado, con puente o espiro, como un sistema bicíclico («heterociclilo bicíclico»). Un grupo heterociclilo puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. El heterociclilo puede incluir cero, uno o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro, según lo permita la valencia) enlaces dobles en todos los anillos del sistema de anillos heterocíclico que no son aromáticos ni heteroaromáticos. Los grupos heterociclilo parcialmente insaturados incluyen heteroarilo. Los sistemas de anillos bicíclicos de heterociclilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. «Heterociclilo» también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heterociclilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo en los que el punto de unión está en el anillo carbociclilo o heterociclilo, o sistemas de anillos en los que el anillo heterociclilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en los que el punto de unión está en el anillo heterociclilo y, en tales casos, la cantidad de miembros del anillo continúa designando la cantidad de miembros del anillo en el sistema de anillo heterociclilo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de heterociclilo está opcionalmente sustituido independientemente, por ejemplo, no sustituido (un «heterociclilo no sustituido») o sustituido (un «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. En determinadas modalidades, el heterociclilo es monocíclico, de 3 a 7 miembros, sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, el heterociclilo es bicíclico, de 5 a 13 miembros, sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, el heterociclilo es heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, sustituido o no sustituido, en el que 1, 2 o 3 átomos en el sistema de anillo heterocíclico son independientemente oxígeno, nitrógeno o azufre, según lo permita la valencia.

[0070] En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5–10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1–4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre («heterociclilo de 5–10 miembros»). En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5–8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1–4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre («heterociclilo de 5–8 miembros»). En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5–6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1–4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre («heterociclilo de 5–6 miembros»). En algunas modalidades, el heterociclilo de 5–6 miembros tiene 1–3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5–6 miembros tiene 1–2 heteroátomos en el anillo que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5–6 miembros tiene un heteroátomo en el anillo que se selecciona de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0071] Los ejemplos de grupos heterociclilo de 3 miembros que contienen un heteroátomo incluyen aziridinilo, oxiranilo o tiiranilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 4 miembros que contienen un heteroátomo incluyen azetidinilo, oxetanilo y tietanilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen un heteroátomo incluyen tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen dioxolanilo, oxasulfuranilo, disulfuranilo y oxazolidin-2-ona. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen tres heteroátomos incluyen triazolinilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen un heteroátomo incluyen piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo y tianilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen piperazinilo, morfolinilo, ditianilo y dioxanilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 6

miembros que contienen dos heteroátomos incluyen triazinanilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 7 miembros que contienen un heteroátomo incluyen azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 8 miembros que contienen un heteroátomo incluyen azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros fusionados con un anillo arilo de C_6 (también denominado en la presente memoria como anillo heterocíclico bicíclico 5,6) incluyen indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, benzoxazolinonilo y similares. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros fusionados con un anillo arilo (también denominado en la presente memoria como anillo heterocíclico bicíclico 6,6) incluyen tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, decahydroisoquinolinilo, octahidrocromenilo, octahidroisocromenilo, decahidronaftiridinilo, decahidro-1,8-naftiridinilo, octahidropirrol[3,2-b]pirrolo, indolinilo, ftalimidilo, naftalimidilo, cromanilo, cromenilo, 1H-benzo[e][1,4]diazepinilo, 1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-b]pirrolilo, 5,6-dihidro-4H-furo[3,2-b]pirrolilo, 6,7-dihidro-5H-furo[3,2-b]piranilo, 5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piranilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,2-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-b]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, y similares.

[0072] «Heterocicilalquilo», «heterocicilil-alquilo de C_{x-x} de X a X miembros», o «heterocicilil- C_{x-x} -alquilo de X a X miembros», en el que cada instancia de X es un número entero, es un subconjunto de «alquilo» y hace referencia a un grupo alquilo sustituido por un grupo heterociclilo, en el que el punto de unión está en el resto alquilo. Por ejemplo, un grupo heterocicilil- C_{1-12} -alquilo de 3 a 13 miembros hace referencia a un grupo alquilo de C_{1-12} (por ejemplo, metilo, etilpropilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo) sustituido por un grupo heterociclilo de 3 a 13 miembros (por ejemplo, oxiranilo, oxetanilo, oxadiazolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolinilo).

[0073] «Arilo» hace referencia a un radical de un sistema de anillo aromático $4n+2$ monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) (por ejemplo, que tiene 6, 10 o 14 electrones compartidos en una matriz cíclica) que tiene de 6–14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos provistos en el sistema de anillo aromático («arilo de C_{6-14} »). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono en el anillo («arilo de C_6 »; por ejemplo, fenilo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene diez átomos de carbono en el anillo («arilo de C_{10} »; por ejemplo, naftilo tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono en el anillo («arilo de C_{14} », por

ejemplo, antracilo). «Arilo» también incluye sistemas de anillos en los que el anillo arilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en los que el punto de unión está en el anillo arilo y, en tales casos, la cantidad átomos de carbonos sigue designando la cantidad de carbonos en el sistema de anillos arilo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo arilo está opcionalmente sustituido independientemente, por ejemplo, no sustituido (un «arilo no sustituido») o sustituido (un «arilo sustituido») con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el grupo arilo es arilo de C₆₋₁₄ no sustituido. En determinadas modalidades, el grupo arilo es arilo de C₆₋₁₄ sustituido.

[0074] «Aralquilo» es un subconjunto de «alquilo» y hace referencia a un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo, en el que el punto de unión está en el resto alquilo.

[0075] «Heteroarilo» hace referencia a un radical de un sistema de anillo aromático $4n+2$ monocíclico o bicíclico de 5–10 miembros (por ejemplo, que tiene 6 o 10 electrones compartidos en una matriz cíclica) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1–4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente 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 de heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. «Heteroarilo» también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en los que el punto de unión está en el anillo arilo y, en tales casos, la cantidad átomos de carbonos sigue designando la cantidad de carbonos en el sistema de anillos heteroarilo. «Heteroarilo» también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en los que el punto de unión está en el anillo arilo o heteroarilo y, en tales casos, la cantidad átomos de carbonos sigue designando la cantidad de carbonos en el sistema de anillos (arilo/heteroarilo) fusionados. Los grupos heteroarilo bicíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares), el punto de unión puede estar en cualquiera de los anillos, por ejemplo, el anillo que contiene un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo). En determinadas modalidades, el heteroarilo es heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, sustituido o no sustituido, en el que 1, 2, 3 o 4 átomos en el sistema de anillo heteroarilo son independientemente oxígeno, nitrógeno o azufre. En determinadas modalidades, el heteroarilo

es heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, sustituido o no sustituido, en el que 1, 2, 3 o 4 átomos en el sistema de anillo heteroarilo son independientemente oxígeno, nitrógeno o azufre.

[0076] «Heteroaralquilo» es un subconjunto de «alquilo» y hace referencia a un grupo alquilo sustituido por un grupo heteroarilo, en el que el punto de unión está en el resto alquilo.

[0077] En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo no aromático de 5–10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1–4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre («heteroarilo de 5–10 miembros»).

En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo no aromático de 5–8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1–4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre («heteroarilo de 5–8 miembros»).

En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo no aromático de 5–6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1–4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre («heteroarilo de 5–6 miembros»).

En algunas modalidades, el heteroarilo de 5–6 miembros tiene 1–3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5–6 miembros tiene 1–2 heteroátomos en el anillo que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas modalidades, el heteroarilo de 5–6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo que se selecciona de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente, por ejemplo, no sustituido (un «heteroarilo no sustituido») o sustituido (un «heteroarilo sustituido») con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5–14 miembros no sustituido. En determinadas modalidades, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5–14 miembros sustituido.

[0078] Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen un heteroátomo incluyen pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen tres heteroátomos incluyen triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen cuatro heteroátomos incluyen tetrazolilo. Los ejemplos de grupos

heteroarilo de 6 miembros que contienen un heteroátomo incluyen piridinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 6 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 6 miembros que contienen tres o cuatro heteroátomos incluyen triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 7 miembros que contienen un heteroátomo incluyen azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo 5,6 bicíclicos incluyen indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, indolizinilo y purinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos 6,6 incluyen naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen fenantridinilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, acridinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y fenazinilo.

[0079] «Parcialmente insaturado» hace referencia a un grupo que incluye al menos un enlace doble o triple. La expresión «parcialmente insaturado» pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir grupos aromáticos (por ejemplo, grupos arilo o heteroarilo) como se define en la presente memoria. Asimismo, «saturado» hace referencia a un grupo que no contiene un enlace doble o triple, es decir, contiene todos los enlaces simples.

[0080] En algunas modalidades, los grupos alifáticos, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, tal como se definen en la presente memoria, están opcionalmente sustituidos (por ejemplo, grupo alquilo «sustituido» o «no sustituido», alquenilo «sustituido» o «no sustituido» alquinilo «sustituido» o «no sustituido», carbociclilo «sustituido» o «no sustituido», heterociclilo «sustituido» o «no sustituido», heteroalquilo, heteroalquenilo «sustituido» o «no sustituido», heteroalquinilo «sustituido» o «no sustituido», arilo «sustituido» o «no sustituido» o heteroarilo «sustituido» o «no sustituido»). En general, el término «sustituido», precedido o no por el término «opcionalmente», significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o nitrógeno) se reemplaza con un sustituyente permisible, por ejemplo, un sustituyente que tras la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no sufre transformación espontánea tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación u otra reacción. A inferior al se indique lo contrario, un grupo «sustituido» tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando se sustituye más de una posición en cualquier estructura dada, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición.

A inferior al se indique lo contrario, un sustituyente en un anillo policíclico puede estar en cualquier posición sustituible de cualquiera de los anillos monocíclicos del anillo policíclico. Se contempla que el término «sustituido» incluya la sustitución con todos los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos, e incluye cualquiera de los sustituyentes que se describen en la presente memoria que dé como resultado la formación de un compuesto estable. La presente descripción contempla todas y cada una de dichas combinaciones para llegar a un compuesto estable. Para los fines de esta descripción, los heteroátomos como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado como se describe en la presente memoria que satisfice las valencias de los heteroátomos y da como resultado la formación de un resto estable.

[0081] Los ejemplos de sustituyentes de átomos de carbono incluyen halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SSR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3\text{X}^-$, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_3\text{X}^-$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_4$, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3\text{X}^-$, $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_3\text{X}^-$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_4$, $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$, $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, alquilo de C_{1-10} , perhaloalquilo de C_{1-10} , alquenilo de C_{2-10} , alquinilo de C_{2-10} , hetero C_{1-10} alquilo, hetero C_{2-10} alquenilo, hetero C_{2-10} alquinilo, carbociclilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo de C_{6-14} , y heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} ; en el que X^- es un contraión;

o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono se reemplazan con el grupo $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NR}^{\text{bb}}$, o $=\text{NOR}^{\text{cc}}$;

cada instancia de R^{aa} se selecciona, independientemente, de alquilo de C_{1-10} , perhaloalquilo de C_{1-10} , alquenilo de C_{2-10} , alquinilo de C_{2-10} , hetero C_{1-10} alquilo, hetero C_{2-10} alquenilo, hetero C_{2-10} alquinilo, carbociclilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo de C_{6-14} y

heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} ;

- 5 cada instancia de R^{bb} es selecciona independientemente de hidrógeno, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, alquilo de C_{1-10} , perhaloalquilo de C_{1-10} , alqueno de C_{2-10} , alquino de C_{2-10} , hetero C_{1-10} alquilo, hetero C_{2-10} alqueno, hetero C_{2-10} alquino, carbociclilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo de C_{6-14} , y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye de forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} ; en el que X^- es un contraión;
- 10 15 cada instancia de R^{cc} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-10} , perhaloalquilo de C_{1-10} , alqueno de C_{2-10} , alquino de C_{2-10} , hetero C_{1-10} alquilo, hetero C_{2-10} alqueno, hetero C_{2-10} alquino, carbociclilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo de C_{6-14} , y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} ;
- 20 cada instancia de R^{dd} se selecciona, independientemente de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)(OR^{ee})_2$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, alquilo de C_{1-6} , perhaloalquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , hetero C_{1-6} alquilo, hetero C_{2-6} alqueno, hetero C_{2-6} alquino, carbociclilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, arilo de C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos
- 30

R^{gg} , o dos sustituyentes R^{dd} germinales se pueden unir para formar $=O$ o $=S$; en el que X^- es un contraión;

cada instancia de R^{ee} se selecciona, independientemente, de alquilo de C_{1-6} , perhaloalquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , hetero C_{1-6} alquilo, hetero C_{2-6} alquenilo, hetero C_{2-6} alquinilo, carbociclilo de C_{3-10} , arilo de C_{6-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 3-10 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg} ;

cada instancia de R^{ff} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , perhaloalquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , hetero C_{1-6} alquilo, hetero C_{2-6} alquenilo, hetero C_{2-6} alquinilo, carbociclilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, arilo de C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{ff} se unen para formar un heterociclilo de 3-10 miembros o anillo heteroarilo de 5-10 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg} ; y

cada instancia de R^{gg} es, independientemente, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ alquilo, $-ON(C_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-N(C_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-N(C_{1-6}$ alquilo) $_3^+X^-$, $-NH(C_{1-6}$ alquilo) $_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ alquilo) $^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ alquilo)(C_{1-6} alquilo), $-N(OH)(C_{1-6}$ alquilo), $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ alquilo, $-SS(C_{1-6}$ alquilo), $-C(=O)(C_{1-6}$ alquilo), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ alquilo), $-OC(=O)(C_{1-6}$ alquilo), $-OCO_2(C_{1-6}$ alquilo), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ alquilo), $-NHC(=O)(C_{1-6}$ alquilo), $-N(C_{1-6}$ alquilo) $C(=O)(C_{1-6}$ alquilo), $-NHCO_2(C_{1-6}$ alquilo), $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ alquilo), $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ alquilo), $-OC(=NH)(C_{1-6}$ alquilo), $-OC(=NH)OC_{1-6}$ alquilo, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ alquilo), $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ alquilo), $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCO_2(C_{1-6}$ alquilo), $-SO_2N(C_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}$ alquilo), $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$ alquilo, $-SO_2OC_{1-6}$ alquilo, $-OSO_2C_{1-6}$ alquilo, $-SOC_{1-6}$ alquilo, $-Si(C_{1-6}$ alquilo) $_3$, $-OSi(C_{1-6}$ alquilo) $_3$, $-C(=S)N(C_{1-6}$ alquilo) $_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}$ alquilo), $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ alquilo), $-C(=S)SC_{1-6}$ alquilo, $-SC(=S)SC_{1-6}$ alquilo, $-P(=O)(OC_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-P(=O)(C_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}$ alquilo) $_2$, alquilo de C_{1-6} , perhaloalquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , hetero C_{1-6} alquilo, hetero C_{2-6} alquenilo, hetero C_{2-6} alquinilo, carbociclilo de C_{3-10} , arilo de C_{6-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros; o dos sustituyentes R^{gg} germinales se pueden unir para formar $=O$ o $=S$; en el que X^- es un contraión.

[0082] En determinadas modalidades, los sustituyentes del átomo de carbono son independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido, -OR^{aa}, -SR^{aa}, -N(R^{bb})₂, -CN, -SCN, -NO₂, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, o -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂. En determinadas modalidades, los sustituyentes del átomo de carbono son independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido, -OR^{aa}, -SR^{aa}, -N(R^{bb})₂, -CN, -SCN, -NO₂, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, o -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, donde R^{aa} es hidrógeno, sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógenos) o alquilo de C₁₋₆ no sustituido, un grupo protector de oxígeno cuando se une a un átomo de oxígeno, o un grupo protector de azufre (por ejemplo, acetamidometilo, *t*-Bu, 3-nitro-2-piridina sulfenilo, 2-piridin-sulfenilo o trifenilmetilo) cuando se une a un átomo de azufre; y cada R^{bb} es independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno. En determinadas modalidades, los sustituyentes del átomo de carbono son independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₆, -OR^{aa}, -SR^{aa}, -N(R^{bb})₂, -CN, -SCN, o -NO₂ sustituido (por ejemplo, sustituido con uno más halógeno) o no sustituido. En determinadas modalidades, los sustituyentes del átomo de carbono son independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₆, -OR^{aa}, -SR^{aa}, -N(R^{bb})₂, -CN, -SCN, o -NO₂ sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más restos halógeno) o no sustituido, en el que R^{aa} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógeno) o no sustituido, un grupo protector de oxígeno cuando se acopla a un átomo de oxígeno, o un grupo protector de azufre (por ejemplo, acetamidometilo, *t*-Bu, 3-nitro-2-piridina sulfenilo, 2-piridin-sulfenilo, o trifenilmetilo) cuando se acopla a un átomo de azufre; y cada R^{bb} es independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógeno) o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno.

[0083] Un «contraión» o «contraión aniónico» es un grupo con carga negativa asociado a un grupo con carga positiva para mantener la neutralidad electrónica. Un contraión aniónico puede ser monovalente (es decir, que incluye una carga negativa formal). Un contraión aniónico puede ser multivalente (es decir, que incluye más de una carga negativa formal), tal como un divalente o trivalente. Los contraiones de ejemplo incluyen iones de haluro (por ejemplo, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HCO₃⁻, HSO₄⁻, iones de sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, *p*-toluensulfonato, bencenosulfonato, 10-

- alcanforsulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1-ácido sulfónico-5-sulfonato, etano-1-ácido sulfónico-2-sulfonato y similares), carboxilato iones (por ejemplo, acetato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato, gluconato y similares), BF_4^- , PF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , $\text{B}[3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3]_4^-$, $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$, BPh_4^- , $\text{Al}(\text{OC}(\text{CF}_3)_3)_4^-$, y aniones de carborano (por ejemplo, $\text{CB}_{11}\text{H}_{12}^-$ o $(\text{HCB}_{11}\text{Me}_5\text{Br}_6)^-$). Los ejemplos de contraiones que pueden ser multivalentes incluyen CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$, SO_4^{2-} , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$, aniones carboxilato (por ejemplo, tartrato, citrato, fumarato, maleato, malato, malonato, gluconato, succinato, glutarato, adipato, pimelato, suberato, azelato, sebacato, salicilato, ftalatos, aspartato, glutamato y similares), y carboranos.
- 10 **[0084]** «Halo» o «halógeno» hace referencia al fluoro (fluoro, $-\text{F}$), cloro (cloro, $-\text{Cl}$), bromo (bromo, $-\text{Br}$) o yodo (yodo, $-\text{I}$).
- [0085]** Los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos o no sustituidos según lo permita la valencia, e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Los sustituyentes del átomo de nitrógeno de ejemplo incluyen hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$,
15 $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$,
 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$,
 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2)_2$, alquilo de C_{1-10} , perhaloalquilo de C_{1-10} , alqueno de C_{2-10} , alquino de C_{2-10} , hetero C_{1-10} alquilo, hetero C_{2-10} alqueno, hetero C_{2-10} alquino, carbociclilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo de C_{6-14} , y heteroarilo de
20 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} acoplados un átomo N se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o anillo de heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} , y en el que R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} y R^{dd} son como se define anteriormente.
- 25 **[0086]** En determinadas modalidades, los sustituyentes del átomo de nitrógeno son independientemente alquilo de C_{1-6} sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógeno) o no sustituido, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, o un grupo protector de nitrógeno. En determinadas modalidades, los sustituyentes del átomo de nitrógeno son independientemente alquilo de C_{1-6} sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógeno) o no sustituido,
30 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, o un grupo protector de nitrógeno, en el que R^{aa} es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógeno) o no sustituido, un grupo protector de hidrógeno cuando se acopla a un átomo de oxígeno; y cada R^{bb} es independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} sustituido (por ejemplo, sustituido con

uno o más halógeno) o sustituido, o un grupo protector de nitrógeno. En determinadas modalidades, los sustituyentes del átomo de nitrógeno son independientemente alquilo de C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógeno) o no sustituido o un grupo protector de nitrógeno.

- 5 **[0087]** En determinadas modalidades, el sustituyente presente en un átomo de nitrógeno es un grupo protector de nitrógeno (también denominado grupo protector de amino). Los grupos protectores de nitrógeno incluyen $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, alquilo de C₁₋₁₀ (por ejemplo, aralquilo, heteroaralquilo), alquenilo de C₂₋₁₀, alquinilo de C₂₋₁₀, carbociclilo de C₃₋₁₀, heterocíclico de 3–14 miembros, arilo de C₆₋₁₄ y grupos heteroarilo de 5–14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, aralquilo, arilo y heteroarilo se selecciona independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd}, y en el que R^{aa}, R^{bb}, R^{cc}, y R^{dd} son como se define anteriormente. Los grupos protectores de nitrógeno son conocidos muy bien en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, TW Greene y PGM Wuts,^{3, a} edición, John Wiley & Sons, 1999, que se incorpora a la presente memoria mediante esta referencia.

- 20 **[0088]** Los grupos protectores de nitrógeno y amida (por ejemplo, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$) incluyen formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de *N*-benzoilpenilalanilo, benzamida, *p*-fenilbenzamida, *o*-nitrofenilacetamida, *o*-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (*N'*-ditiobenciloxiacilamino)acetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida, 3-(*o*-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propanamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazo fenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, *o*-nitrocinnamida, *N*-acetilmetionina, *o*-nitrobenzamida y *o*-(benzoiloximetil)benzamida.

- 30 **[0089]** Los grupos protectores de nitrógeno y carbamato (por ejemplo, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$) incluyen carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 2,7-di-*t*-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacilo (fenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1-(1-adamantil)-1-metiletilo (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato

- de 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo (*t*-Bumeoc), carbamato de 2-(2'- y 4'-piridil)etilo (pyoc), carbamato de 2-(*N,N*-diciclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de *t*-butilo (BOC), carbamato de 1-adamantilo (Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo (Alloc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de cinnamilo (Coc), carbamato de 4-nitrocinnamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de *N*-hidroxipiperidinilo, carbamato de alquilditio, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de *p*-metoxibencilo (Moz), carbamato de *p*-nitobencilo, carbamato de *p*-bromobencilo, carbamato de *p*-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz), carbamato de 9-antrilmetilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltioetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(*p*-toluensulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfonioisopropilo (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, carbamato de *p*-(dihidroxiboril)bencilo, carbamato de 5-benzisoxazolilmetilo, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo (Tcroc), carbamato de *m*-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencilo, carbamato de *o*-nitrobencilo, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, carbamato de fenil(*o*-nitrofenil)metilo, carbamato de *t*-amilo, carbamato de *S*-bencilo, carbamato de *p*-cianobencilo, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de ciclopentilo, carbamato de ciclopropilmetilo, carbamato de *p*-deciloxibencilo, carbamato de 2,2-dimetoxiacilvinilo, carbamato de *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)bencilo, carbamato de 1,1-dimetil-3-(*N,N*-dimetilcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de di(2-piridil)metilo, carbamato de 2-furanilmetilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isoborinilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de *p*-(*p*'-metoxifenilazo)bencilo, carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetilo, carbamato de 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-feniletilo, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etilo, carbamato de fenilo, carbamato de *p*-(fenilazo)bencilo, carbamato de 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo, carbamato de 4-(trimetilamonio)bencilo, y carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo.
- [0090]** Los grupos protectores de nitrógeno y sulfonamida (por ejemplo, -S(=O)₂R^{aa}) incluyen *p*-toluensulfonamida (Ts), bencensulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencensulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencensulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencensulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencensulfonamida (Mte), 4-metoxibencensulfonamida

(Mbs), 2,4,6-trimetilbencensulfonamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbencensulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonamida (Pmc), metansulfonamida (Ms), β -trimetilsililetansulfonamida (SES), 9-antracensulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)bencensulfonamida (DNMBS), bencilsulfonamida, trifluorometilsulfonamida, y fenacilsulfonamida.

[0091] Otros grupos protectores de nitrógeno incluyen el derivado de fenotiazinil-(10)-acilo, derivado de *N'*-*p*-toluensulfonilaminoacilo, derivado de *N'*-fenilaminotioacilo, derivado de *N*-benzoilfenilalanilo, derivado de *N*-acetilmetionina, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-ditiasuccinimida (Dts), *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrolo, aducto de *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 5-sustituido 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituido 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona, 1-sustituido 3,5-dinitro-4-piridona, *N*-metilamina, *N*-alilamina, *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), *N*-3-acetoxipropilamina, *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirolin-3-il)amina, sales de aminio cuaternario, *N*-bencilamina, *N*-di(4-metoxifenil)metilamina, *N*-5-dibenzosuberilamina, *N*-trifenilmetilamina (Tr), *N*-[(4-metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), *N*-9-fenilfluorenilamina (PhF), *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilmetileneamina, *N*-ferrocenilmetilamino (Fcm), *N*-2-picolilamino *N'*-óxido, *N*-1,1-dimetiltiometileneamina, *N*-bencilidenoamina, *N*-*p*-metoxibencilideneamina, *N*-difenilmetileneamina, *N*-[(2-piridil)mesitil]metileneamina, *N*-(*N'*,*N'*-dimetilaminometileno)amina, *N*,*N'*-isopropilidenediamina, *N*-*p*-nitrobencilideneamina, *N*-salicilideneamina, *N*-5-clorosalicilideneamina, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetileneamina, *N*-ciclohexilideneamina, derivado de *N*-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivado de *N*-borano, derivado de ácido *N*-difenilborínico, *N*-[fenil(pentaacilcromo- o tungsteno)acil]amina, quelato de *N*-cobre, quelato de *N*-cinc, *N*-nitroamina, *N*-nitrosoamina, óxido de amina *N*-, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), fosforamidatos de dialquilo, fosforamidato de dibencilo, fosforamidato de difenilo, bencenosulfenamida, *o*-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida, y 3-nitropiridinsulfenamida (Npys). En algunas modalidades, dos instancias de un grupo protector de nitrógeno junto con los átomos de nitrógeno a los que se unen los grupos protectores de nitrógeno son *N*,*N'*-isopropilidendiamina.

[0092] En determinadas modalidades, un grupo protector de nitrógeno es Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetilo, trifenilmetilo, acetilo o Ts.

[0093] En determinadas modalidades, los sustituyentes del átomo de oxígeno son independientemente alquilo de C_{1-6} sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógeno) o no sustituido, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, o un grupo protector de oxígeno. En determinadas modalidades, los sustituyentes del átomo de oxígeno son independientemente alquilo de C_{1-6} sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógeno) o no sustituido, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, o un grupo protector de nitrógeno, en el que R^{aa} es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógeno) o no sustituido, un grupo protector de hidrógeno cuando se acopla a un átomo de oxígeno; y cada R^{bb} es independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógeno) o sustituido, o un grupo protector de nitrógeno. En determinadas modalidades, los sustituyentes del átomo de oxígeno son independientemente alquilo de C_{1-6} sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógeno) o no sustituido o un grupo protector de oxígeno.

[0094] En determinadas modalidades, el sustituyente presente en un átomo de oxígeno es un grupo protector de oxígeno (también denominado «grupo protector de hidroxilo»). Los grupos protectores de oxígeno incluyen $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, y $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, en el que X^- , R^{aa} , R^{bb} , y R^{cc} son como se define en la presente memoria. Los grupos protectores de oxígeno son conocidos muy bien en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, TW Greene y PGM Wuts, 3.^a edición, John Wiley & Sons, 1999, que se incorpora a la presente memoria mediante esta referencia.

[0095] Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno incluyen metilo, metoximetilo (MOM), metiltiommetilo (MTM), *t*-butiltiommetilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM), benciloximetilo (BOM), *p*-metoxibenciloximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxi)metilo (*p*-AOM), guaiacolmetilo (GUM), *t*-butoximetilo, 4-penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropiranilo (THP), 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo (MTHP), 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, 4-metoxitetrahidrotiopiranilo S,S-dióxido, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-il (CTMP), 1,4-dioxan-2-il, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-

(fenilselenil)etilo, *t*-butilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, 3-metil-2-picolilo *N*-óxido, difenilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzohidrido, 5-dibenzosuberilo, trip henilmetilo, α -naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-il)bis(4',4"-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenilo -10-oxo)antrilo, 1,3-benzodisulfurano-2-ilo, benzisotiazolilo S,S-dioxido, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetiltexilsililo, *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo (DPMS), *t*-butilmetoxifenilsililo (TBMPS), formiato, formiato de benzoilo, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato (levulinoilditioacetal), pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), carbonato de alquilmetilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbonato de alquiletilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo de alquilo (Troc), carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo (TMSEC), carbonato de 2-(fenilsulfonilo)etilo (Psec), carbonato de 2-(trifenilfosfonio)etilo (Peoc), carbonato de alquilisobutilo, carbonato de alquilvinilo carbonato de alquilalilo, carbonato de alquil *p*-nitrofenilo, carbonato de alquilbencilo, carbonato de alquil *p*-metoxibencilo, carbonato de alquil 3,4-dimetoxibencilo, carbonato de alquil *o*-nitrobencilo, alquil *p*-nitrobencilo carbonato, tiocarbonato de alquilo *S*-bencilo, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, ditiocarbonato de metilo, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencensulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (*E*)-2-metil-2-butenato, *o*-(metoxiacil)benzoato, α -naftoato, nitrato, *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, *N*-fenilcarbamato de alquilo, borato, dimetilfosfinotioilo, 2,4-dinitrofenilsulfenato de alquilo, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato (Ts).

[0096] En determinadas modalidades, un grupo protector de oxígeno es sililo, TBDPS,

TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, *t*-Bu, Bn, alilo, acetilo, pivaloílo o benzoílo.

[0097] En determinadas modalidades, los sustituyentes del átomo de azufre son independientemente alquilo de C_{1-6} sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógeno) o no sustituido, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, o un grupo protector de azufre. En determinadas modalidades, los sustituyentes del átomo de azufre son independientemente alquilo de C_{1-6} sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógeno) o no sustituido, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, o un grupo protector de nitrógeno, en el que R^{aa} es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógeno) o no sustituido, un grupo protector de hidrógeno cuando se acopla a un átomo de oxígeno; y cada R^{bb} es independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógeno) o sustituido, o un grupo protector de nitrógeno. En determinadas modalidades, los sustituyentes del átomo de azufre son independientemente alquilo de C_{1-6} sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógeno) o no sustituido, o un grupo protector de azufre.

[0098] En determinadas modalidades, el sustituyente presente en un átomo de azufre es un grupo protector de azufre (también denominado «grupo protector de tiol»). En algunas modalidades, cada grupo protector de azufre se selecciona del grupo que consiste en $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, y $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, en el que R^{aa} , R^{bb} , y R^{cc} son como se define en la presente memoria. Los grupos protectores de azufre son conocidos muy bien en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, TW Greene y PGM Wuts, 3.^a edición, John Wiley & Sons, 1999, que se incorpora a la presente memoria mediante esta referencia. En determinadas modalidades, un grupo protector de azufre es acetamidometilo, *t*-Bu, 3-nitro-2-piridina sulfenilo, 2-piridin-sulfenilo o trifenilmetilo.

[0099] Los ejemplos de sustituyentes adicionales incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo, *sec*-butilo), alcoxi de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} parcial o totalmente halogenado (por ejemplo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$), $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$ (por ejemplo, $-OMe$, $-OEt$), $-SR^a$, $-N(R^a)_2$ (por ejemplo, $-NH_2$, $-NMe_2$), $-NR^a$, $(C=O)OR^a$ (por ejemplo, $-NH(C=O)OMe$, $-NH(C=O)OEt$, $-NH(C=O)OtBu$), $COOR^a$ (por ejemplo, $-COOH$, $-COOMe$, $-COOEt$), y $-COR^a$. Otros ejemplos incluyen arilo y heteroarilo.

[0100] Los ejemplos de sustituyentes adicionales incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo, *sec*-butilo), alcoxi de C_{1-6} ,

alquilo de C₁₋₆ parcial o completamente halogenado (por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F), -CN, -NO₂, -OR^{aa} (por ejemplo, -OMe, -OEt), -SR^{aa}, -N(R^{aa})₂ (por ejemplo, -NH₂, -NMe₂), -NR^{aa}(C=O)OR^{aa} (por ejemplo, -NH(C=O)OMe, -NH(C=O)OEt, -NH(C=O)O^tBu), -COOR^{aa} (por ejemplo, -COOH, -COOMe, -COOEt), y -COR^{aa}. Otros ejemplos incluyen arilo y heteroarilo.

[0101] El «peso molecular» de -R, en el que -R es cualquier resto monovalente, se calcula restando el peso atómico de un átomo de hidrógeno del peso molecular de la molécula R-H. El «peso molecular» de -L-, en el que -L- es cualquier resto divalente, se calcula restando el peso atómico combinado de dos átomos de hidrógeno del peso molecular de la molécula H-L-H.

[0102] En determinadas modalidades, el peso molecular de un sustituyente es inferior a 200, inferior a 150, inferior a 100, inferior a 50 o inferior a 25 g/mol. En determinadas modalidades, un sustituyente consiste en átomos de carbono, hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, oxígeno, azufre, nitrógeno y/o de silicio. En determinadas modalidades, un sustituyente consiste en átomos de carbono, hidrógeno, fluoro, cloro, bromo y/o yodo. En determinadas modalidades, un sustituyente consiste en átomos de carbono, hidrógeno y/o fluoro. En determinadas modalidades, un sustituyente no comprende uno o más, dos o más, o tres o más donantes de enlaces de hidrógeno. En determinadas modalidades, un sustituyente no comprende uno o más, dos o más, o tres o más aceptores de enlaces de hidrógeno.

[0103] Agregar el sufijo «eno» a un grupo indica que el grupo es un resto polivalente (por ejemplo, bivalente, trivalente, tetravalente o pentavalente). En determinadas modalidades, agregar el sufijo «eno» a un grupo indica que el grupo es un resto bivalente.

[0104] El término «hidroxilo» o «hidroxi» hace referencia al grupo -OH.

[0105] El término «tiol» o «tio» hace referencia al grupo -SH.

[0106] El término «amina» o «amino» hace referencia al grupo -NH- o -NH₂.

[0107] El término «acilo» hace referencia a un grupo que tiene la fórmula general -C(=O)R^{X1}, -C(=O)OR^{X1}, -C(=O)-O-C(=O)R^{X1}, -C(=O)SR^{X1}, -C(=O)N(R^{X1})₂, -C(=S)R^{X1}, -C(=S)N(R^{X1})₂, y -C(=S)S(R^{X1}), -C(=NR^{X1})R^{X1}, -C(=NR^{X1})O^{X1}, -C(=NR^{X1})SR^{X1}, y -C(=NR^{X1})N(R^{X1})₂, en el que R^{X1} es hidrógeno; halógeno; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, alifático ramificado o no ramificado; heteroalifáticos cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados; alquilo cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; alquenilo cíclico o acíclico, sustituido o

no sustituido, ramificado o sin ramificar; alquinilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alifáticoxi, heteroalifáticoxi, alquiloxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifáticotioxi, heteroalifáticotioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, mono o di alifáticoamino, mono o diheteroalifáticomino, mono o dialquilamino, mono o di-heteroalquilamino, mono o diarilamino, o mono o diheteroarilamino; o dos grupos R^{X1} tomados juntos forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros. Los grupos acilo de ejemplo incluyen aldehídos ($-CHO$), ácidos carboxílicos ($-CO_2H$), cetonas, haluros de acilo, ésteres, amidas, iminas, carbonatos, carbamatos y ureas. Los sustituyentes acilo incluyen, entre otros, cualquiera de los sustituyentes que se describen en la presente memoria, que dan como resultado la formación de un resto estable (por ejemplo, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, alifáticoamino, heteroalifáticoamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, alifáticoxi, heteroalifáticoxi, alquiloxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifáticotioxi, heteroalifáticotioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no).

[0108] El término «sal» hace referencia a los compuestos iónicos que resultan de la reacción de neutralización de un ácido y una base. Una sal está compuesta por uno o más cationes (iones con carga positiva) y uno o más aniones (iones negativos) de modo que la sal es eléctricamente neutra (sin carga neta). Las sales de los compuestos de esta descripción incluyen las derivadas de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos conocidos en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, camforato, camforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, sulfato de laurilo, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionati, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluensulfonato, undecanoato, valerato, y

similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y sales de $N^+(C_{1-4} \text{ alquil})_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales incluyen amonio, amonio cuaternario y cationes de amina formados mediante el uso de

5 contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[0109] La expresión «sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico» hace referencia a aquellas sales que, dentro del criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con tejidos de humanos y animales inferiores sin una toxicidad excesiva, irritación, respuesta

10 alérgica y similares, con una relación beneficio/riesgo correspondiente razonable. Las sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge y cols. describen sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, que se incorpora en la presente memoria mediante esta referencia. Las sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico

15 de los compuestos de esta descripción incluyen las derivadas de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxico aceptables desde un punto de vista farmacéutico de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido

20 succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos conocidos en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, camforato, camforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato,

25 hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, sulfato de laurilo, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluensulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases

30 apropiadas incluyen metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y sales de $N^+(\text{alquilo de } C_{1-4})_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico incluyen, cuando sea necesario, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes

de amina formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[0110] El término «disolvente» hace referencia a una sustancia que disuelve uno o más solutos, dando como resultado una solución. Un disolvente puede servir como medio para cualquier reacción o transformación descrita en la presente memoria. El disolvente puede disolver uno o más reactivos o reactivos en una mezcla de reacción. El disolvente puede facilitar la mezcla de uno o más reactivos o reactivos en una mezcla de reacción. El solvente también puede servir para aumentar o disminuir la velocidad de una reacción en relación con la reacción en un solvente diferente. Los disolventes pueden ser polares o no polares, próticos o apróticos. Los disolventes comunes útiles en los métodos que se describen en la presente memoria incluyen, de modo no taxativo, acetona, acetonitrilo, benceno, benzonitrilo, 1-butanol, 2-butanona, acetato de butilo, éter de *tert*-butil metilo, tetracloruro de carbono de disulfuro de carbono, clorobenceno, 1-clorobutano, cloroformo, ciclohexano, ciclopentano, 1,2-diclorobenceno, 1,2-dicloroetano, diclorometano (DCM), *N,N*-dimetilacetamida *N,N*-dimetilformamida (DMF), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinona (DMPU), 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, éter dietílico, éter 2-etoxietílico, acetato de etilo, alcohol etílico, etilenglicol, éter dimetílico, heptano, *n*-hexano, hexanos, hexametilfosforamida (HMPA), 2-metoxietanol, acetato de 2-metoxietilo, alcohol metílico, 2-metilbutano, 4-metil-2-pentanona, 2-metil-1-propanol, 2-metil-2-propanol, 1-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido (DMSO), nitrometano, 1-octanol, pentano, 3-pentanona, 1-propanol, 2-propanol, piridina, tetracloroetileno, tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, tolueno, triclorobenceno, 1,1,2-triclorotrifluoroetano, 2,2,4-trimetilpentano, trimetilamina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, diisopropilamina, agua, *o*-xileno y *p*-xileno.

[0111] El término «solvato» hace referencia a formas del compuesto, o una de sus sales, que se asocian con un disolvente, normalmente mediante una reacción de solvólisis. Esta asociación física puede incluir enlaces de hidrógeno. Los disolventes convencionales incluyen agua, metanol, etanol, ácido acético, DMSO, THF, éter dietílico y similares. Los compuestos que se describen en la presente memoria se pueden preparar, por ejemplo, en forma cristalina y se pueden solvatar. Los solvatos adecuados incluyen solvatos aceptables desde un punto de vista farmacéutico y además incluyen tanto solvatos estequiométricos como no estequiométricos. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina de un sólido cristalino. «Solvato» abarca tanto la fase de solución como los solvatos aislables. Los solvatos

representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

[0112] El término «hidrato» hace referencia a un compuesto que se asocia con el agua. Típicamente, el número de moléculas de agua contenidas en un hidrato de un compuesto está en una relación definida con el número de moléculas de compuesto en el hidrato. Por lo tanto, un hidrato de un compuesto se puede representar, por ejemplo, mediante la fórmula general $R \cdot x H_2O$, en la que R es el compuesto y x es un número mayor que 0. Un compuesto dado puede formar más de un tipo de hidrato, incluidos, por ejemplo, monohidratos (x es 1), hidratos inferiores (x es un número mayor que 0 y menor que 1, por ejemplo, hemihidratos ($R \cdot 0,5 H_2O$)) y polihidratos (x es un número mayor que 1, por ejemplo, dihidratos ($R \cdot 2 H_2O$) y hexahidratos ($R \cdot 6 H_2O$)).

[0113] El término «cristalino» o «forma cristalina» hace referencia a una forma sólida que muestra sustancialmente un orden tridimensional. En determinadas modalidades, una forma cristalina de un sólido es una forma sólida que sustancialmente no es amorfa. En determinadas modalidades, el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD, por sus siglas en inglés) de una forma cristalina incluye uno o más picos claramente definidos.

[0114] El término «amorfo» o «forma amorfa» hace referencia a una forma de un sólido («forma sólida»), tal forma carece sustancialmente de la forma de orden tridimensional. En determinadas modalidades, una forma amorfa de un sólido es una forma sólida que sustancialmente no es cristalina. En determinadas modalidades, el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de una forma amorfa incluye una amplia banda de dispersión con un pico en 2θ de, por ejemplo, entre 20° y 70° , inclusive, mediante el uso de radiación $CuK\alpha$. En determinadas modalidades, el patrón de XRPD de una forma amorfa incluye además uno o más picos atribuidos a estructuras cristalinas. En determinadas modalidades, la intensidad máxima de cualquiera de uno o más picos atribuidos a estructuras cristalinas observadas en un 2θ de entre 20° y 70° , inclusive, no es más de 300 veces, no más de 100 veces, no más de 30 veces, no más de 10 veces o no más de 3 veces la intensidad máxima de la banda ancha de dispersión. En determinadas modalidades, el patrón de XRPD de una forma amorfa no incluye ningún pico atribuido a estructuras cristalinas.

[0115] El término «polimorfo» hace referencia a una forma cristalina de un compuesto (o una de sus sales, hidratos o solvatos). Todos los polimorfos tienen la misma composición elemental. Las diferentes formas cristalinas suelen tener diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma de cristal, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El disolvente de recristalización, la

velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento y otros factores pueden hacer que domine una forma de cristal. Se pueden preparar varios polimorfos de un compuesto mediante cristalización en diferentes condiciones.

5 **[0116]** El término «cocrystal» hace referencia a una estructura cristalina que comprende al menos dos componentes diferentes (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (**0**) o (**I**) y un ácido), en la que cada uno de los componentes es independientemente un átomo, ion o molécula. En determinadas modalidades, ninguno de los componentes es un disolvente. En determinadas modalidades, al menos uno de los componentes es un disolvente. Un cocrystal del compuesto con la fórmula (**0**) o (**I**) y un ácido es diferente de una sal formada a partir de un
10 compuesto con la fórmula (**0**) o (**I**) y el ácido. En la sal, un compuesto descrito en la presente memoria forma un complejo con el ácido de manera que la transferencia de protones (por ejemplo, una transferencia completa de protones) del ácido a un compuesto descrito en la presente memoria se produce fácilmente a temperatura ambiente. En el cocrystal, sin embargo, un compuesto descrito en la presente memoria forma un complejo con el ácido de manera que
15 la transferencia de protones del ácido a un compuesto descrito en la presente memoria no se produce fácilmente a temperatura ambiente. En determinadas modalidades, en el cocrystal, no hay transferencia de protones del ácido a un compuesto descrito en la presente memoria. En determinadas modalidades, en el cocrystal, hay transferencia parcial de protones del ácido a un compuesto descrito en la presente memoria. Los cocrystalales pueden ser útiles para mejorar
20 las propiedades (por ejemplo, solubilidad, estabilidad y facilidad de formulación) de un compuesto con la fórmula (**0**) o (**I**).

[0117] El término «tautómeros» o «tautomérico» hace referencia a dos o más compuestos interconvertibles resultantes de al menos una migración formal de un átomo de hidrógeno y al menos un cambio de valencia (por ejemplo, un enlace simple a un enlace doble, un enlace triple a un enlace simple, o viceversa). La proporción exacta de los tautómeros depende de
25 varios factores, incluidos la temperatura, el disolvente y el pH. Las tautomerizaciones (es decir, la reacción que proporciona un par tautomérico) pueden ser catalizadas por ácido o base. Las tautomerizaciones de ejemplo incluyen tautomerizaciones de ceto a enol, amida a imida, lactama a lactima, enamina a imina y enamina a (una enamina diferente).

30 **[0118]** También debe entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan «isómeros». Un «isómero rotacional o rotámero» es un isómero que surge de la rotación restringida alrededor de un enlace simple. Los compuestos

- que se describen en la presente memoria incluyen todos los isómeros rotacionales del isómero representado. Los compuestos que se describen en la presente memoria incluyen todos los isómeros rotacionales que incluyen, de modo no taxativo, el isómero rotacional representado. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente memoria incluye todos los isómeros rotacionales. En determinadas modalidades, la descripción proporciona compuestos o isómeros rotacionales de estos. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan «estereoisómeros». En determinadas modalidades, si un grupo fenilo contiene dos sustituyentes, cada uno de los cuales está unido a carbonos adyacentes, entonces el compuesto puede denominarse isómero *orto*. En determinadas modalidades, si un grupo fenilo contiene dos sustituyentes, cada uno de los cuales está unido a carbonos separados por un carbono anular, entonces el compuesto puede denominarse isómero *meta*. En determinadas modalidades, si un grupo fenilo contiene dos sustituyentes, cada uno de los cuales está unido a carbonos separados por dos carbonos anulares, entonces el compuesto puede denominarse isómero *para*.
- 15 **[0119]** Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan «diastereómeros» y los que no son imágenes especulares superponibles entre sí se denominan «enantiómeros». Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación *Ry S* de Cahn y Prelog, o por la forma en que la molécula gira el plano de la luz polarizada y se designa como dextrorrotatoria o levorrotatoria (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de estos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina «mezcla racémica».
- 25 **[0120]** Como se usa en la presente memoria, el término «agente» significa una molécula, grupo de moléculas, complejo o sustancia administrada a un organismo con fines de diagnóstico, terapéuticos, médicos preventivos o veterinarios. En determinadas modalidades, el agente es un agente farmacéutico (por ejemplo, un agente terapéutico, un agente de diagnóstico o un agente profiláctico). En determinadas modalidades, las composiciones que se describen en la presente memoria comprenden uno o más agentes, por ejemplo, un primer agente terapéutico (por ejemplo, al menos uno (incluidos, por ejemplo, al menos dos, al menos tres). En algunas modalidades, las composiciones pueden comprender además un segundo agente terapéutico, un resto de direccionamiento, un resto de diagnóstico como se describe
- 30

en la presente memoria.

[0121] Como se usa en la presente memoria, el término «agente terapéutico» incluye un agente que es capaz de proporcionar un efecto biológico, fisiológico o terapéutico en el sistema biológico al que se aplica. Por ejemplo, un agente terapéutico puede actuar para controlar el crecimiento tumoral, controlar la infección o la inflamación, actuar como analgésico, promover la unión anticelular y potenciar el crecimiento óseo, entre otras funciones. Otros agentes terapéuticos adecuados pueden incluir agentes antivirales, hormonas, anticuerpos o proteínas terapéuticas. Otros agentes terapéuticos incluyen profármacos, que son agentes que no son activos desde un punto de vista biológico cuando se administran, pero, tras la administración a un sujeto, se convierten en agentes activos desde un punto de vista biológico a través del metabolismo o algún otro mecanismo.

[0122] Un agente (por ejemplo, un agente terapéutico) puede incluir una amplia variedad de compuestos diferentes, incluidos compuestos químicos y mezclas de compuestos químicos (por ejemplo, pequeñas moléculas orgánicas o inorgánicas) como compuestos farmacológicos (por ejemplo, compuestos aprobados para uso humano o veterinario por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. según lo dispuesto en el Código de Regulaciones Federales (CFR, por sus siglas en inglés)); agentes de direccionamiento; compuestos químicos marcados isotópicamente; agentes útiles en el bioprocesamiento; carbohidratos; sacarinas; monosacáridos; oligosacáridos; polisacáridos; macromoléculas biológicas (por ejemplo, péptidos, proteínas y análogos y derivados de péptidos); peptidomiméticos; anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de estos; ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN o ARN); nucleótidos; nucleósidos; oligonucleótidos; oligonucleótidos antisentido; polinucleótidos; análogos y derivados de ácidos nucleicos; nucleoproteínas; mucoproteínas; lipoproteínas; polipéptidos o proteínas sintéticas; pequeñas moléculas unidas a proteínas; glicoproteínas; esteroides; lípidos; hormonas; vitaminas; vacunas; agentes inmunológicos; un extracto hecho de materiales biológicos, como bacterias, plantas, hongos o células animales; tejidos animales; composiciones de origen natural o sintéticas; y cualquier combinación de estos.

[0123] En algunas modalidades, el agente está en forma de profármaco. El término «profármaco» hace referencia a un compuesto que se vuelve activo, por ejemplo, mediante solvólisis, reducción, oxidación o en condiciones fisiológicas, obteniéndose un compuesto activo desde un punto de vista farmacéutico, por ejemplo, *in vivo*. Un profármaco puede incluir un derivado de un compuesto activo desde un punto de vista farmacéutico, como, por ejemplo, para formar un éster por reacción de los restos de ácido o anhídrido de ácido, o restos

anhídridos mixtos del resto de profármaco con el resto hidroxilo del compuesto activo desde un punto de vista farmacéutico, o para formar una amida preparada por las fracciones de ácido, anhídrido de ácido o restos de anhídridos mixtos del resto de profármaco con una amina sustituida o no sustituida del compuesto activo desde un punto de vista farmacéutico. Los ésteres, amidas y anhídridos alifáticos o aromáticos simples derivados de grupos ácidos pueden comprender profármacos. En algunas modalidades, la composición descrita en la presente memoria incorpora un agente terapéutico o profármaco de este. En algunas modalidades, las composiciones que se describen en la presente memoria incorporan más de un agente terapéutico o profármaco.

- 5 [0124] En algunas modalidades, el agente (por ejemplo, un agente terapéutico) es una molécula pequeña. Como se usa en la presente memoria, la expresión «molécula pequeña» puede referirse a compuestos que son «similares a productos naturales». Sin embargo, la expresión «molécula pequeña» no se limita a compuestos «similares a productos naturales». Más bien, una molécula pequeña se caracteriza típicamente porque contiene varios enlaces carbono-carbono y tiene un peso molecular de menos de 5000 Dalton (5 kDa), preferiblemente menos de 3 kDa, aún más preferiblemente menos de 2 kDa, y lo más preferiblemente menos de 1 kDa. En algunos casos se prefiere que una molécula pequeña tenga un peso molecular igual o inferior a 700 Dalton.

- 15 [0125] Los ejemplos de agentes (por ejemplo, agentes terapéuticos) en las composiciones incluyen, de modo no taxativo, los que se encuentran en *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13.^a edición, Eds. T.R. Harrison y cols. McGraw-Hill N.Y., NY; *Physicians' Desk Reference*, 50.^a edición, 1997, Oradell Nueva Jersey, Medical Economics Co.; *Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8.^a edición, Goodman y Gilman, 1990; *United States Pharmacopeia*, The National Formulary, USP XII NF XVII, 1990; edición actual de Goodman y Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*; y la edición actual de *The Merck Index*, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente memoria mediante esta referencia.

- 25 [0126] En algunas modalidades, los ejemplos de agentes terapéuticos en las composiciones incluyen, de modo no taxativo, uno o más de los agentes enumerados en el Párrafo [0148] de la patente de Estados Unidos n.º 9,381,253, que se incorpora a la presente memoria mediante esta referencia.

30 [0127] En otras modalidades, los ejemplos de agentes terapéuticos en las composiciones incluyen, de modo no taxativo, uno o más de los agentes terapéuticos enumerados en la publicación internacional número WO 2013/169739, publicado el 14 de noviembre de 2013, lo

que incluye el antihipertensivo y/o agentes modificadores de colágeno («AHCM») descritos, por ejemplo, en los párrafos 40-49, 283, 286-295; los moduladores de microambiente descritos, por ejemplo, en los párrafos 113-121, de WO 2013/169739, que se incorpora en la presente memoria mediante esta referencia. En algunas modalidades, la composición que comprende el AHCM y/o el modulador del microambiente provoca uno o más de: reduce el estrés sólido (por ejemplo, estrés sólido inducido por el crecimiento en tumores); disminuye la fibrosis tumoral; reduce la hipertensión intersticial o la presión del líquido intersticial (IFP, por sus siglas en inglés); aumenta el transporte tumoral intersticial; aumenta la perfusión del tumor o del vaso; aumenta los diámetros vasculares y/o agranda los vasos sanguíneos comprimidos o colapsados; reduce o agota una o más de: células cancerosas o células del estroma (por ejemplo, fibroblastos asociados a tumores o células inmunitarias); disminuye el nivel o la producción de componentes de la matriz extracelular, como fibras (por ejemplo, colágeno, procolágeno), y/o polisacáridos (por ejemplo, glicosaminoglicanos tales como hialuronano o ácido hialurónico); disminuye el nivel o la producción de colágeno o procolágeno; disminuye el nivel o la producción de ácido hialurónico; aumenta la oxigenación del tumor; disminuye la hipoxia tumoral; disminuye la acidosis tumoral; permite la infiltración de células inmunitarias; disminuye la inmunosupresión; aumenta la inmunidad antitumoral; disminuye la producción de células madre cancerosas (también denominadas en la presente memoria como células iniciadoras de tumores); o mejora la eficacia (por ejemplo, penetración o difusión) de la terapia, por ejemplo, la terapia del cáncer (por ejemplo, radiación, terapia fotodinámica, quimioterapia e inmunoterapias) en un tumor o vasculatura tumoral, en el sujeto.

[0128] Los agentes, por ejemplo, agentes terapéuticos, incluyen las categorías y ejemplos específicos que se describen en la presente memoria. No se pretende que la categoría esté limitada por los ejemplos específicos. Los expertos en la técnica reconocerán también muchos otros compuestos que caen dentro de las categorías y que son útiles de acuerdo con la presente descripción.

[0129] Los ejemplos de agentes terapéuticos incluyen, de modo no taxativo, agentes antimicrobianos, analgésicos, agentes antiinflamatorios, contrairritantes, agentes modificadores de la coagulación, diuréticos, simpaticomiméticos, anoréxicos, antiácidos y otros agentes gastrointestinales; antiparasitarios, antidepresivos, antihipertensivos, anticolinérgicos, estimulantes, antihormonales, estimulantes centrales y respiratorios, antagonistas de fármacos, reguladores de lípidos, uricosúricos, glucósidos cardíacos, electrolitos, ergot y derivados, expectorantes, hipnóticos y sedantes, antidiabéticos, dopaminérgicos,

antieméticos, relajantes musculares, parasimpaticomiméticos, anticonvulsivos, antihistamínicos, bloqueadores beta, purgantes, antiarrítmicos, materiales de contraste, radiofármacos, agentes antialérgicos, tranquilizantes, vasodilatadores, agentes antivirales y agentes antineoplásicos o citostáticos u otros agentes con propiedades anticancerígenas, o una combinación de estos. Otros agentes terapéuticos adecuados incluyen anticonceptivos y vitaminas, así como micro y macronutrientes. Incluso otros ejemplos incluyen antiinfecciosos, tales como antibióticos y agentes antivirales; analgésicos y combinaciones de analgésicos; anoréxicos; antihelmínticos; antiartríticos; agentes antiasmáticos; anticonvulsivos; antidepresivos; agentes antidiuréticos; antidiarreicos; antihistamínicos; agentes antiinflamatorios; preparaciones contra la migraña; antinauseosos; antinicotinaúseas; antineoplásicos; fármacos antiparkinsonianos; antipruriginosos; antipsicóticos; antipiréticos, antiespasmódicos; anticolinérgicos; simpaticomiméticos; derivados de xantina; preparaciones cardiovasculares que incluyen bloqueadores de los canales de calcio y bloqueadores beta tales como pindolol y antiarrítmicos; antihipertensivos; diuréticos; vasodilatadores incluidos los coronarios generales, periféricos y cerebrales; estimulantes del sistema nervioso central; preparados para la tos y el resfriado, incluidos descongestionantes; hormonas, como estradiol y otros esteroides, incluidos los corticosteroides; hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; parasimpaticolíticos; psicoestimulantes; sedantes; y tranquilizantes; y proteínas, polisacáridos, glicoproteínas o lipoproteínas derivados de la naturaleza o genéticamente modificados.

[0130] Los términos «composición» y «formulación» se usan indistintamente.

[0131] Un «sujeto» al que se contempla la administración hace referencia a un ser humano (es decir, hombre o mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, sujeto pediátrico (por ejemplo, lactante, niño o adolescente) o sujeto adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad) adulto, o adulto mayor)) o animal no humano. En determinadas modalidades, el animal no humano es un mamífero (por ejemplo, primate (por ejemplo, mono cinomolgus o mono rhesus), mamífero comercialmente relevante (por ejemplo, ganado vacuno, cerdo, caballo, oveja, cabra, gato o perro) o ave. El animal no humano puede ser macho o hembra en cualquier etapa de desarrollo. El animal no humano puede ser un animal transgénico o un animal manipulado genéticamente.

[0132] El término «administrar», «que administra» o «administración» hace referencia a implantar, absorber, ingerir, inyectar, inhalar o introducir de otro modo un compuesto descrito en la presente memoria, o una composición de este, en un sujeto o a este.

- [0133]** Los términos «tratamiento», «tratar» y «que trata» se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio o inhibir el progreso de una enfermedad descrita en la presente memoria. En algunas modalidades, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado o se hayan observado uno o más signos o síntomas de la enfermedad. En otras modalidades, el
- 5 tratamiento puede administrarse en ausencia de signos o síntomas de la enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un sujeto susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial médico de síntomas). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas hayan desaparecido, por ejemplo, para retrasar y/o prevenir la recurrencia de la enfermedad o trastorno.
- 10 **[0134]** El término «prevenir», «que previene» o «prevención» hace referencia a un tratamiento profiláctico de un sujeto que no tiene y no tenía una enfermedad, pero está en riesgo de desarrollar la enfermedad o que tenía una enfermedad, no tiene la enfermedad, pero está en riesgo de regresión de la enfermedad. En determinadas modalidades, el sujeto tiene un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad o un mayor riesgo de regresión de la enfermedad que un
- 15 miembro sano promedio de una población de sujetos.
- [0135]** El término «NAMPT» o «nicotinamida fosforribosiltransferasa» hace referencia a una enzima clave en la biosíntesis de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) a partir del precursor natural nicotinamida. La NAMPT cataliza la fosforribosilación de la nicotinamida y es la enzima limitante de la velocidad en una de las dos vías que salvan la NAD. La NAMPT
- 20 produce específicamente mononucleótido de nicotinamida (NMN) como producto de la reacción enzimática de la NAMPT. La NAMPT se encuentra tanto de forma extracelular como intracelular. Por lo tanto. En algunas modalidades, la NAMPT es la NAMPT intracelular. En determinadas modalidades, la NAMPT es NAMPT extracelular. La NAMPT se puede encontrar en compartimentos intracelulares y se puede encontrar tanto en el núcleo como en el citosol.
- 25 La NAMPT se expresa en todo el cuerpo, incluidos, de modo no taxativo, el corazón, el cerebro, la placenta, los pulmones, el hígado, el músculo esquelético, los riñones y el páncreas. La NAMPT también puede denominarse factor potenciador de colonias de células pre-B (PBEF, por sus siglas en inglés) y visfatina. La proteína también se conoce como NAMPTasa. La NAMPT puede conducir a cambios en las moléculas de señal corriente abajo, como sirtuinas,
- 30 PARP y NADAsas.¹⁵ La NAMPT juega un papel en una variedad de enfermedades y trastornos véase, por ejemplo: (i) WO 97/48696 por la participación de la NAMPT en el tratamiento del cáncer, (ii) WO 97/48397 por la participación de la NAMPT en la inmunosupresión, (iii) WO 2003/80054 para la participación de la NAMPT para el tratamiento de enfermedades que

involucran angiogénesis, (iv) WO 2008/025857 por la participación de NAMPT para el tratamiento de la artritis reumatoide y el shock séptico, y (v) WO 2009/109610 para la participación de la NAMPT para la profilaxis y el tratamiento de la isquemia.

[0136] El término «modular», «que modula», «modulación» o «modulador» hace referencia a la capacidad de un compuesto para reducir/aumentar, enlentecer/agilizar, detener/iniciar, inhibir/estimular, o prevenir/provocar la actividad de un objetivo biológico particular (por ejemplo, NAMPT) en una célula en relación con el vehículo.

[0137] Como se usa en la presente memoria, el término «activar», «activador», «estimular» o «estimulador» en el contexto de enzimas, por ejemplo, en el contexto de NAMPT, hace referencia a un aumento en la actividad de la enzima. En algunas modalidades, el término hace referencia a un aumento del nivel de actividad enzimática, por ejemplo, actividad NAMPT, a un nivel que es estadísticamente significativamente más alto que un nivel inicial, que puede ser, por ejemplo, un nivel de referencia de actividad enzimática. En algunas modalidades, el término hace referencia a un aumento del nivel de actividad enzimática, por ejemplo, la actividad de NAMPT, a un nivel que es superior al 5 %, superior al 10 %, superior al 20 %, superior al 30 %, superior al 40 %, superior al 50 %, superior al 60 %, superior al 70 %, superior al 80 %, superior al 85 %, superior al 90 %, superior al 95 %, superior al 96 %, superior al 97 %, superior al 98 %, superior al 99 %, superior al 99,1 %, superior al 99,5 %, superior al 99,9 %, superior al 99,99 %, o superior al 99,999 % de un nivel inicial, que puede ser, por ejemplo, un nivel de referencia de actividad enzimática.

[0138] El término «inhibición», «que inhibe», «inhibir» o «inhibidor» hace referencia a la capacidad de un compuesto para reducir/aumentar, enlentecer/agilizar, detener/iniciar, inhibir/estimular, o prevenir/provocar la actividad de un objetivo biológico particular (por ejemplo, NAMPT) en una célula en relación con el vehículo.

[0139] Como se usa en la presente memoria, el término «inhibir» o «inhibidor» en el contexto de enzimas, por ejemplo, en el contexto de NAMPT, hace referencia a una reducción en la actividad de la enzima. En algunas modalidades, el término hace referencia a una reducción del nivel de actividad enzimática, por ejemplo, actividad de NAMPT, a un nivel que es estadísticamente significativamente más bajo que un nivel inicial, que puede ser, por ejemplo, un nivel de referencia de actividad enzimática. En algunas modalidades, el término hace referencia a una reducción del nivel de actividad enzimática, por ejemplo, actividad de NAMPT, a un nivel que es inferior al 75 %, inferior al 50 %, inferior al 40 %, inferior al 30 %, inferior al 25 %, inferior al 20 %, inferior al 10 %, inferior al 9 %, inferior al 8 %, inferior al 7 %, inferior

al 6 %, inferior al 5 %, inferior al 4 %, inferior al 3 %, inferior al 2 %, inferior al 1 %, inferior al 0,5 %, inferior al 0,1 %, inferior al 0,01 %, inferior al 0,001 %, o inferior al 0,0001 % de un nivel inicial, que puede ser, por ejemplo, un nivel de referencia de actividad enzimática.

[0140] Los términos «afección», «enfermedad» y «trastorno» se usan indistintamente.

- 5 **[0141]** Una «enfermedad proliferativa» hace referencia a una enfermedad que ocurre debido a un crecimiento anormal o extensión por la multiplicación de células (Walker, *Cambridge Dictionary of Biology*; Cambridge University Press: Cambridge, Reino Unido, 1990). Una enfermedad proliferativa puede estar asociada a: 1) la proliferación patológica de células normalmente quiescentes; la migración patológica de células desde su ubicación normal (por ejemplo, metástasis de células neoplásicas); 3) la expresión patológica de enzimas proteolíticas tales como las metaloproteinasas de la matriz (por ejemplo, colagenasas, gelatinasas y elastasas); o 4) la angiogénesis patológica como en la retinopatía proliferativa y la metástasis tumoral. Los ejemplos de enfermedades proliferativas incluyen cánceres (es decir, «neoplasmas malignos»), neoplasmas benignos, enfermedades asociadas a la angiogénesis, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias.

- 15 **[0142]** Las expresiones «enfermedad inflamatoria» y «afección inflamatoria» se usan indistintamente en la presente memoria y se refieren a una enfermedad o afección causada por una inflamación o que es el resultado de esta. Las enfermedades y afecciones inflamatorias incluyen aquellas enfermedades, trastornos o afecciones que se caracterizan por signos de dolor (dolor, por la generación de sustancias nocivas y la estimulación de los nervios), calor (calor, por vasodilatación), enrojecimiento (rubor, por vasodilatación y aumento flujo sanguíneo), hinchazón (tumor, por entrada excesiva o salida restringida de líquido), y/o pérdida de función (functio laesa, que puede ser parcial o total, temporal o permanente. La inflamación adopta muchas formas e incluye, de modo no taxativo, aguda, adhesiva, atrófica, catarral, 20 crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásica, necrótica, obliterativo, parenquimatoso, plástico, productivo, prolífero, pseudomembranoso, purulento, esclerosante, seroplástico, seroso, simple, específico, subagudo, supurativo, tóxico, traumático, y/o inflamación ulcerosa. La expresión «enfermedad inflamatoria» también puede referirse a una reacción inflamatoria 25 desregulada que provoca una respuesta exagerada de macrófagos, granulocitos, y/o linfocitos T que conducen a daño tisular anormal y/o muerte celular. Una enfermedad inflamatoria puede ser una afección inflamatoria aguda o crónica y puede resultar de infecciones o de causas no infecciosas. Las enfermedades inflamatorias incluyen, de modo no taxativo, aterosclerosis,
- 30

arteriosclerosis, trastornos autoinmunitarios, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, polimialgia reumática (PMR, por sus siglas en inglés), artritis gotosa, artritis degenerativa, tendinitis, bursitis, psoriasis, fibrosis quística, artrosteítis, artritis reumatoide, artritis inflamatoria, síndrome de Sjogren, arteritis de células gigantes, esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia), espondilitis anquilosante, polimiositis, dermatomiositis, pénfigo, penfigoide, diabetes (por ejemplo, tipo I), miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Goodpasture, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, colangitis esclerosante, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, anemia perniciosa, dermatosis inflamatorias, neumonitis intersticial habitual (NIU), asbestosis, silicosis, bronquiectasias, beriliosis, talcosis, neuromoconiosis, sarcoidosis, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial linfocítica, gigante intersticio celular I neumonía, neumonía intersticial celular, alveolitis alérgica extrínseca, granulomatosis de Wegener y formas relacionadas de angitis (arteritis temporal y poliarteritis nodosa), dermatosis inflamatorias, hepatitis, reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado (por ejemplo, dermatitis por hiedra venenosa), neumonía, inflamación del tracto respiratorio, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA, por sus siglas en inglés), encefalitis, reacciones de hipersensibilidad inmediata, asma, fiebre del heno, alergias, anafilaxia aguda, fiebre reumática, glomerulonefritis, pielonefritis, celulitis, cistitis, colecistitis crónica, isquemia (lesión isquémica), lesión por reperfusión, rechazo de aloinjerto, huésped -frente al rechazo del injerto, apendicitis, arteritis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, cervicitis, colangitis, corioamnionitis, conjuntivitis, dacrioadenitis, dermatomiositis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, ileítis, iritis, laringitis, mielitis, miocarditis, nefritis, onfalitis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, proctitis, prostatitis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, testitis, amigdalitis, uretritis, urocistitis, uveítis, vaginitis, vasculitis, vulvitis, vulvovaginitis, angitis, bronquitis crónica, osteomielitis, neuritis óptica, arteritis temporal, mielitis transversa, fascitis necrotizante y enterocolitis necrotizante. Una enfermedad inflamatoria ocular incluye, de modo no taxativo, inflamación posquirúrgica.

[0143] Los ejemplos de afecciones inflamatorias adicionales incluyen, de modo no taxativo, inflamación asociada al acné, anemia (por ejemplo, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmune), asma, arteritis (por ejemplo, poliarteritis, arteritis temporal, periarteritis nodosa, arteritis de Takayasu), artritis (por ejemplo, artritis cristalina, artrosis, artritis psoriásica, artritis gotosa, artritis reactiva, artritis reumatoide y artritis de Reiter), espondilitis anquilosante,

amilosis, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunitarias, alergias o reacciones alérgicas, aterosclerosis, bronquitis, bursitis, prostatitis crónica, conjuntivitis, enfermedad de Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cermatomiositis, diverticulitis, diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus de tipo I, diabetes mellitus de tipo II), una afección de la piel (por ejemplo, psoriasis, eczema, quemaduras, dermatitis, prurito (picor), endometriosis, síndrome de Guillain-Barré, infección, cardiopatía isquémica, enfermedad de Kawasaki, glomerulonefritis, gingivitis, hipersensibilidad, dolores de cabeza (por ejemplo, migrañas, dolores de cabeza tensionales), íleo (por ejemplo, íleo postoperatorio e íleo durante la sepsis), púrpura trombocitopénica idiopática, cistitis intersticial (síndrome de vejiga dolorosa), trastorno gastrointestinal (por ejemplo, seleccionado de úlceras pépticas, enteritis regional, diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, trastornos gastrointestinales eosinofílicos (por ejemplo, esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, colitis eosinofílica), gastritis, diarrea, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE, o su sinónimo ERGE), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (por ejemplo, enfermedad de Crohn colitis ulcerosa, colitis colágena, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por derivación, síndrome de Behcet, colitis indeterminada) y síndrome inflamatorio intestinal (SII)), lupus, esclerosis múltiple, morfea, miastenia grave, isquemia miocárdica, síndrome nefrótico, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, úlceras pépticas, polimiositis, cirrosis biliar primaria, neuroinflamación asociada con trastornos cerebrales (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer), prostatitis, inflamación crónica asociada con lesión craneal por radiación, enfermedad pélvica inflamatoria, lesión por reperfusión, enteritis regional, fiebre reumática, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, escleroderma, sarcoidosis, espondiloartropatías, síndrome de Sjogren, tiroiditis, rechazo de trasplantes, tendinitis, traumatismos o lesiones (por ejemplo, congelación, irritantes químicos, toxinas, cicatrices, quemaduras, lesiones físicas), vasculitis, vitíligo y granulomatosis de Wegener. En determinadas modalidades, el trastorno inflamatorio se selecciona de artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome inflamatorio del intestino, asma, psoriasis, endometriosis, cistitis intersticial y prostatitis. En determinadas modalidades, la afección inflamatoria es una afección inflamatoria aguda (por ejemplo, inflamación resultante de una infección). En determinadas modalidades, la afección inflamatoria es una afección inflamatoria crónica (por ejemplo, afecciones resultantes de asma, artritis y enfermedad inflamatoria intestinal). Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación asociada a traumatismos y mialgias no inflamatorias. Los compuestos que se describen en la presente memoria también

pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación asociada al cáncer.

[0144] Una «enfermedad autoinmunitaria» hace referencia a una enfermedad que surge de una respuesta inmunitaria inapropiada del cuerpo de un sujeto contra sustancias y tejidos normalmente presentes en el cuerpo. En otras palabras, el sistema inmunitario confunde alguna parte del cuerpo con un patógeno y ataca a sus propias células. Esto puede estar restringido a ciertos órganos (por ejemplo, en la tiroiditis autoinmune) o involucrar un tejido particular en diferentes lugares (por ejemplo, la enfermedad de Goodpasture que puede afectar la membrana basal tanto en el pulmón como en el riñón). El tratamiento de enfermedades autoinmunitarias es típicamente con inmunosupresión, por ejemplo, medicamentos que disminuyen la respuesta inmunitaria. Los ejemplos de enfermedades autoinmunitarias incluyen, de modo no taxativo, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, vasculitis necrosante, linfadenitis, periarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, colitis ulcerosa, esclerosis sistémica, dermatomiositis/polimiositis, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, esclerodermia, pénfigo vulgar, vasculitis asociada a ANCA (por ejemplo, granulomatosis de Wegener, poliangeitis microscópica), uveítis, síndrome de Sjogren, enfermedad de Crohn, síndrome de Reiter, espondilitis anquilosante, enfermedad de Lyme, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto y miocardiopatía.

[0145] En determinadas modalidades, el trastorno inflamatorio y/o el trastorno inmunitario es un trastorno gastrointestinal. En algunas modalidades, el trastorno gastrointestinal se selecciona de trastorno gastrointestinal (por ejemplo, que se selecciona de úlceras pépticas, enteritis regional, diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, trastornos gastrointestinales eosinofílicos (por ejemplo, esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, colitis eosinofílica), gastritis, diarrea, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE, o su sinónimo ERGE), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colágena, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por derivación, síndrome de Behcet, colitis indeterminada) y síndrome inflamatorio del intestino (SII)). En determinadas modalidades, el trastorno gastrointestinal es enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

[0146] En determinadas modalidades, la afección inflamatoria y/o el trastorno inmunitario es una afección de la piel. En algunas modalidades, la afección de la piel es prurito (picazón), psoriasis, eczema, quemaduras o dermatitis. En determinadas modalidades, la afección de la piel es psoriasis. En determinadas modalidades, la afección de la piel es pruritis.

[0147] Los términos «neoplasma» y «tumor» se utilizan en la presente memoria de forma

intercambiable y se refieren a una masa anormal de tejido en la que el crecimiento de la masa supera y no está coordinado con el crecimiento de un tejido normal. Una neoplasia o tumor puede ser «benigno» o «maligno», según las siguientes características: grado de diferenciación celular (lo que incluye morfología y funcionalidad), tasa de crecimiento, invasión local y metástasis. Una «neoplasia benigna» generalmente está bien diferenciada, tiene un crecimiento característicamente más lento que una neoplasia maligna y permanece localizada en el sitio de origen. Además, una neoplasia benigna no tiene la capacidad de infiltrar, invadir o metastatizar a sitios distantes. Los ejemplos de neoplasias benignas incluyen, de modo no taxativo, lipoma, condroma, adenomas, acrocordón, angiomas seniles, queratosis seborreica, lentigos e hiperplasias sebáceas. En algunos casos, ciertos tumores «benignos» pueden dar lugar posteriormente a neoplasias malignas, que pueden resultar de cambios genéticos adicionales en una subpoblación de células neoplásicas del tumor, y estos tumores se conocen como «neoplasias premalignas». Un ejemplo de neoplasia premaligna es un teratoma. Por el contrario, una «neoplasia maligna» por lo general está pobremente diferenciada (anaplasia) y tiene un crecimiento característicamente rápido acompañado de infiltración, invasión y destrucción progresivas del tejido circundante. Además, una neoplasia maligna generalmente tiene la capacidad de hacer metástasis a sitios distantes. El término «metástasis», «metastásico» o «hacer metástasis» hace referencia a la diseminación o migración de células cancerosas desde un tumor primario u original a otro órgano o tejido y generalmente se identifica por la presencia de un «tumor secundario» o «masa celular secundaria» del tipo de tejido del tumor primario u original y no del órgano o tejido en el que se localiza el tumor secundario (metastásico). Por ejemplo, se dice que un cáncer de próstata que ha migrado al hueso es cáncer de próstata con metástasis e incluye células cancerosas de cáncer de próstata que crecen en el tejido óseo.

[0148] El término «cáncer» hace referencia a una clase de enfermedades caracterizadas por el desarrollo de células anormales que proliferan sin control y tienen la capacidad de infiltrarse y destruir tejidos corporales normales. Véase, por ejemplo, *Stedman's Medical Dictionary*, 25.^a ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Filadelfia, 1990, Los cánceres de ejemplo incluyen, de modo no taxativo, neuroma acústico; adenocarcinoma; cáncer de glándula suprarrenal; cáncer anal; angiosarcoma (por ejemplo, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, hemangiosarcoma); cáncer de apéndice; gammapatía monoclonal benigna; cáncer biliar (por ejemplo, colangiocarcinoma); cáncer de vejiga; cáncer de mama (por ejemplo, adenocarcinoma de mama, carcinoma papilar de mama, cáncer de mama, carcinoma medular

de mama); cáncer de cerebro (por ejemplo, meningioma, glioblastomas, glioma (por ejemplo, astrocitoma, oligodendroglioma), meduloblastoma); cáncer de bronquios; tumor carcinoide; cáncer de cuello uterino (por ejemplo, adenocarcinoma de cuello uterino); coriocarcinoma; cordoma; craneofaringioma; cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer rectal, adenocarcinoma colorrectal);

5 adenocarcinoma colorrectal); cáncer de tejido conectivo; carcinoma epitelial; ependimoma; endoteliosarcoma (por ejemplo, sarcoma de Kaposi, sarcoma hemorrágico idiopático múltiple); cáncer de endometrio (por ejemplo, cáncer de útero, sarcoma de útero); cáncer de esófago (por ejemplo, adenocarcinoma de esófago, adenocarcinoma de Barrett); sarcoma de Ewing; cáncer ocular (por ejemplo, melanoma intraocular, retinoblastoma); hipereosinofilia familiar;

10 cáncer de vesícula biliar; cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma de estómago); tumor del estroma gastrointestinal (GIST); cáncer de células germinales; cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer oral (por ejemplo, carcinoma de células escamosas oral), cáncer de garganta (por ejemplo, cáncer de laringe, cáncer de faringe, cáncer de nasofaringe, cáncer de orofaringe)); cánceres hematopoyéticos

15 (por ejemplo, leucemia como la leucemia linfocítica aguda (LLA) (por ejemplo, LLA de linfocitos B, LLA de linfocitos T), leucemia mielocítica aguda (LMA) (por ejemplo, LMA de linfocitos B, LMA de linfocitos T), mielocítica crónica leucemia (CML) (por ejemplo, CML de linfocitos B, CML de linfocitos T) y leucemia linfocítica crónica (CLL) (por ejemplo, CLL de linfocitos B, CLL de linfocitos T)); linfoma como el linfoma de Hodgkin (LH) (por ejemplo, LH de linfocitos B, LH de linfocitos T) y linfoma no Hodgkin (LNH) (por ejemplo, LNH de linfocitos B como el linfoma

20 difuso de células grandes (DLCL) (por ejemplo, linfoma difuso de células grandes) linfoma de linfocitos B), linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños (CLL/SLL), linfoma de células del manto (MCL), linfomas de linfocitos B de la zona marginal (por ejemplo, linfomas de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT), linfoma de linfocitos B de la zona marginal nodal, linfoma de linfocitos B de la zona marginal esplénica), linfoma de linfocitos B mediastínico primario, linfoma de Burkitt, linfoma linfoplasmacítico (es decir, macroglobulinemia de Waldenström), leucemia de células pilosas (HCL), linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma linfoblástico B precursor y linfoma primario del sistema nervioso central (SNC); y NHL de linfocitos T, como linfoma linfoblástico de linfocitos

25 T/leucemia, linfoma de linfocitos T periféricos (PTCL) (por ejemplo, linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL) (por ejemplo, micosis fungoide, síndrome de Sezary), linfoma de linfocitos T angioinmunoblásticos, linfoma de linfocito T citotóxicos extraganglionar, linfoma de linfocitos T tipo enteropatía, linfoma subcutáneo de linfocitos T similar a paniculitis y linfoma anaplásico

30

de células grandes); una mezcla de uno o más leucemia/linfoma como se describió anteriormente; y mieloma múltiple (MM)), enfermedad de cadena pesada (por ejemplo, enfermedad de cadena alfa, enfermedad de cadena gamma, enfermedad de cadena mu); hemangioblastoma; cáncer de hipofaringe; tumores miofibroblásticos inflamatorios; amiloidosis

5 inmunocítica; cáncer de riñón (por ejemplo, nefroblastoma, también conocido como tumor de Wilms, carcinoma de células renales); cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer hepatocelular (HCC), hepatoma maligno); cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma broncogénico, cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), adenocarcinoma de pulmón); leiomiosarcoma (LMS); mastocitosis (por ejemplo, mastocitosis

10 sistémica); cáncer muscular; síndrome mielodisplásico (SMD); mesotelioma; trastorno mieloproliferativo (MPD) (por ejemplo, policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET), metaplasia mieloide agnogénica (AMM) también conocida como mielofibrosis (MF), mielofibrosis idiopática crónica, leucemia mielocítica crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (CNL), síndrome hipereosinofílico (SHE)); neuroblastoma; neurofibroma (por ejemplo,

15 neurofibromatosis (NF) tipo 1 o tipo 2, schwannomatosis); cáncer neuroendocrino (por ejemplo, tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (GEP-NET), tumor carcinoide); osteosarcoma (por ejemplo, cáncer de hueso); cáncer de ovario (por ejemplo, cistoadenocarcinoma, carcinoma embrionario de ovario, adenocarcinoma de ovario); adenocarcinoma papilar; cáncer pancreático (por ejemplo, adenocarcinoma pancreático, neoplasia mucinosa papilar

20 intraductal (IPMN), tumores de células de los islotes); cáncer de pene (por ejemplo, enfermedad de Paget del pene y el escroto); pinealoma; tumor neuroectodérmico primitivo (TNP); neoplasia de células plasmáticas; síndromes paraneoplásicos; neoplasias intraepiteliales; cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata); Cáncer de recto; rhabdomyosarcoma; cáncer de glándulas salivales; cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma

25 de células escamosas (SCC), queratoacantoma (KA), melanoma, carcinoma de linfocitos Basales (BCC)); cáncer de intestino delgado (por ejemplo, cáncer de apéndice); sarcoma de tejidos blandos (por ejemplo, histiocitoma fibroso maligno (MFH), liposarcoma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST), condrosarcoma, fibrosarcoma, mixosarcoma); carcinoma de glándulas sebáceas; cáncer de intestino delgado; carcinoma de glándulas

30 sudoríparas; sinovioma; cáncer testicular (por ejemplo, seminoma, carcinoma embrionario testicular); cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma papilar de tiroides (PTC), cáncer medular de tiroides); cáncer de uretra; cáncer de vagina; y cáncer de vulva (por ejemplo, enfermedad de Paget de la vulva).

[0149] Las células cancerosas pueden mostrar propiedades similares a las propiedades de las células madre embrionarias y/o células madre adultas. Como se usa en la presente memoria, las células madre cancerosas (CSC, por sus siglas en inglés) son células cancerosas que tienen una o más características/propiedades embrionarias o características/propiedades de células madre adultas. Las CSC generalmente se consideran células cancerosas problemáticas debido a la capacidad de hacer metástasis y formar tumores en otros sitios del cuerpo. Como se usa en la presente memoria, «características embrionarias», «propiedades embrionarias» o similares, hace referencia al gen y/o expresión de miARN y/o propiedades biológicas similares a las de una célula embrionaria. Las células cancerosas no diferenciadas con propiedades embrionarias tienen la capacidad de hacer metástasis, son resistentes a las quimioterapias y la radioterapia, y tienen la capacidad de volver a crecer un tumor después de que la mayor parte del tumor se haya extirpado o reducido después de la cirugía y/o tratamiento terapéutico adicional contra el cáncer. Como se usa en la presente memoria, «características de células madre adultas», «propiedades de células madre adultas» o similares, hace referencia al gen y/o expresión de miARN y/o propiedades biológicas similares a las de una célula madre de adulto. Las células cancerosas con propiedades de células madre adultas tienen la capacidad de hacer metástasis, dividirse, diferenciarse, mostrar, plasticidad, mostrar una alta tasa de recambio celular, pueden ser resistentes a las quimioterapias y la radioterapia, y pueden tener la capacidad de volver a crecer un tumor después de que la mayor parte del tumor se haya extirpado o reducido después de la cirugía y/o tratamiento terapéutico adicional contra el cáncer.

[0150] En algunas modalidades, las células madre cancerosas se caracterizan por la expresión de genes y/o miARN asociados al estado embrionario. En algunas modalidades, las células madre cancerosas expresan uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o más) genes o niARN asociado al estado embrionario.

[0151] En algunas modalidades, las células madre cancerosas se caracterizan por una o más características embrionarias. Los ejemplos de características embrionarias incluyen, de modo no taxativo, propiedades de autorrenovación celular, actividad hiperproliferativa, multipotencia, pluripotencia, expresión de marcadores embrionarios, falta de marcadores de diferenciación, resistencia a la quimioterapia, motilidad y la capacidad de dar lugar a diferentes linajes de células.

[0152] En algunas modalidades, las células madre cancerosas se caracterizan por la expresión de genes y/o miARN asociados al estado de células madre adultas. En algunas

modalidades, las células madre cancerosas expresan uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más) genes o miARN asociados al estado de las células madre adultas.

5 **[0153]** En algunas modalidades, las células madre cancerosas se caracterizan por una o más características de células madre adultas. Los ejemplos de características de células madre adultas incluyen, de modo no taxativo, una o más de las siguientes características (según el tipo de célula): propiedades de autorrenovación celular, actividad hiperproliferativa y/o proliferativa, multipotencia, plasticidad, pluripotencia, resistencia a la quimioterapia, y la capacidad de dar lugar a diferentes linajes de células (transdiferenciación).

10 **[0154]** Como se usa en la presente memoria, la expresión «medicina regenerativa» o «terapia regenerativa» hace referencia a promover la capacidad regenerativa de una célula, tejido, y/u órgano. La medicina regenerativa abarca la ingeniería de células y/o tejidos para reemplazar, diseñar o regenerar células, tejidos, y/u órganos y/o restaurar o mejorar una o más funciones biológicas de una célula, tejido, y/u órgano disfuncional o deteriorado; así como ingeniería de tejidos y regeneración de órganos. Como se usa en la presente memoria, «capacidad
15 regenerativa» hace referencia a la conversión de una célula, tal como una célula madre, en una célula progenitora en división y una célula específica de tejido diferenciada. La capacidad regenerativa puede referirse adicional o alternativamente a la capacidad de una célula, tejido, y/u órgano para replicarse, proliferar, recuperar la función, y/o regenerarse.

20 **[0155]** Una «cantidad eficaz» de una composición descrita en la presente memoria hace referencia a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. Una cantidad eficaz de una composición descrita en la presente memoria puede variar dependiendo de factores tales como el punto final biológico deseado, la farmacocinética de la composición, la afección que se trata, el modo de administración y la edad y la salud del sujeto. En determinadas modalidades, una cantidad eficaz es una cantidad eficaz desde un punto de vista
25 terapéutico. En determinadas modalidades, una cantidad eficaz es una cantidad eficaz desde un punto de vista profiláctico. En determinadas modalidades, una cantidad eficaz es la cantidad de una composición o composición farmacéutica descrita en la presente memoria en una sola dosis. En determinadas modalidades, una cantidad eficaz es la cantidad combinada de una composición o composición farmacéutica descrita en la presente memoria en múltiples dosis.

30 **[0156]** Una «cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico» de una composición descrita en la presente memoria es una cantidad suficiente obteniéndose un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de una afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados a la afección. Una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de una

composición significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros tratamientos, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o la afección. La expresión «cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico» puede comprender una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita los síntomas o causas de la afección, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

[0157] Una «cantidad eficaz desde un punto de vista profiláctico» de un compuesto descrito en la presente memoria es una cantidad suficiente para prevenir la reincidencia de una afección, o uno o más síntomas asociados a la afección, o prevenir su reaparición. Una cantidad eficaz desde un punto de vista profiláctico de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la reincidencia de la afección. La expresión «cantidad eficaz desde un punto de vista profiláctico» puede comprender una cantidad que mejora la profilaxis general o aumenta la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

[0158] El término «gen» hace referencia a un fragmento de ácido nucleico que proporciona una plantilla que puede usarse obteniéndose un producto génico. En determinadas modalidades, el fragmento de ácido nucleico incluye secuencias reguladoras que preceden y siguen a la secuencia codificante. «Gen nativo» hace referencia a un gen que se encuentra en la naturaleza con sus propias secuencias reguladoras. «Gen quimérico» o «construcción quimérica» hace referencia a cualquier gen o construcción, no un gen nativo, que comprende secuencias reguladoras y codificantes que no se encuentran juntas en la naturaleza. Por consiguiente, un gen quimérico o una construcción quimérica pueden comprender secuencias reguladoras y secuencias codificantes que se derivan de diferentes fuentes, o secuencias reguladoras y secuencias codificantes derivadas de la misma fuente, pero dispuestas de una manera diferente a la que se encuentra en la naturaleza. «Gen endógeno» hace referencia a un gen nativo en su ubicación natural en el genoma de un organismo. Un gen «extraño» hace referencia a un gen que normalmente no se encuentra en el organismo huésped, pero que se introduce en el organismo huésped mediante transferencia de genes. Los genes extraños pueden comprender genes nativos insertados en un organismo no nativo o genes quiméricos. Un «transgén» es un gen que se ha introducido en el genoma mediante un procedimiento de transformación.

[0159] Las expresiones «ácido nucleico» o «secuencia de ácido nucleico», «molécula de ácido nucleico», «fragmento de ácido nucleico» o «polinucleótido» se usan indistintamente. Una molécula de polinucleótido es un biopolímero compuesto por monómeros de nucleótidos

unidos covalentemente en una cadena. El ADN (ácido desoxirribonucleico) y el ARN (ácido ribonucleico) son ejemplos de polinucleótidos con distintas funciones biológicas. El ADN consta de dos cadenas de polinucleótidos, con cada cadena en forma de espiral helicoidal. El ARN se encuentra más a menudo en la naturaleza como una sola cadena plegada sobre sí misma. Los tipos de ejemplo de ARN incluyen ARN de doble cadena (ARNcd), ARN de interferencia pequeño (ARNip), horquilla corta (ARNpa), microARN (miARN), ARN mensajero (ARNm), ARN antisentido, ARN de transferencia (ARNt), ARN nuclear pequeño (ARNnp) y ARN ribosómico (ARNr).

[0160] La expresión «muestra biológica» hace referencia a cualquier muestra que incluya muestras de tejido (como secciones de tejido y biopsias con aguja de un tejido); muestras de células (por ejemplo, frotis citológicos (como Papanicolaou o frotis de sangre) o muestras de células obtenidas por microdissección); muestras de organismos completos (como muestras de levaduras o bacterias); o fracciones, fragmentos u orgánulos celulares (tales como los obtenidos por lisis de células y separación de los componentes de las mismas por centrifugación o de otro modo). Otros ejemplos de muestras biológicas incluyen sangre, suero, orina, semen, materia fecal, líquido cefalorraquídeo, líquido intersticial, moco, lágrimas, sudor, pus, tejido de biopsia (por ejemplo, obtenido mediante biopsia quirúrgica o biopsia con aguja), aspirados de pezones, leche, fluido vaginal, saliva, hisopos (como hisopos bucales) o cualquier material que contenga biomoléculas que se derive de una primera muestra biológica.

[0161] Las frases «compuesto de la descripción», «compuesto como se describe en el presente memoria» y similares se refieren a cualquier compuesto descrito en el presente memoria, como en la especificación y las reivindicaciones, incluidos los compuestos con la (i) fórmula (**0**), (ii) fórmula (**I**), (iii) todos los subgéneros y (iv) todas las especies de compuestos, incluidos los compuestos que se proporcionan en la sección de compuestos adicionales y en la sección de Ejemplos que incluye las Tablas E1, E2 y E3, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos. Los compuestos previstos no están incluidos en las frases «compuesto de la descripción», «compuesto como se describe en la presente memoria» y similares.

[0162] No se pretende que la descripción esté limitada de ninguna manera por la lista de ejemplos de sustituyentes anterior. Se pueden definir términos adicionales en otras secciones de esta descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE DETERMINADAS MODALIDADES

[0163] Antes de que los sistemas, compuestos, composiciones, métodos, usos y kits divulgados se describan con más detalle, debe entenderse que los aspectos que se describen en la presente memoria no se limitan a modalidades, métodos, sistemas, aparatos o configuraciones específicos y, como tales, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en la presente memoria tiene el propósito de describir aspectos particulares únicamente y, a menos que se defina específicamente en la presente memoria, no pretende ser limitativa.

[0164] Los compuestos de la descripción y las composiciones y kits de estos son útiles para el tratamiento del cáncer y el tratamiento de enfermedades proliferativas o se usan para la medicina regenerativa. Los compuestos pueden diferenciar células madre cancerosas de tipo embrionario, eliminar células madre cancerosas diferenciadas, interrumpir su proliferación, y/o inhibir su capacidad para formar nuevos tumores. Los compuestos pueden inhibir el crecimiento tumoral, regenerar o diferenciar una o más células, prevenir la metástasis, eliminar células cancerosas, reducir las propiedades embrionarias o las propiedades de las células madre adultas de una o más células, reducir la viabilidad celular, y/o prevenir la proliferación celular. Las propiedades de tipo embrionarias, incluidos los patrones de expresión de genes embrionarios, se reactivan en una variedad de diferentes tipos de cáncer. De manera adicional, los compuestos pueden diferenciar células madre cancerosas de tipo adulta, eliminar células madre cancerosas diferenciadas, interrumpir su proliferación y/o inhibir su capacidad para formar nuevos tumores. Las células madre adultas también están asociadas con una variedad de diferentes tipos de cáncer. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer gástrico, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de testículo, linfoma, leucemia o cáncer de hígado. Por ejemplo, se han encontrado propiedades embrionarias en células madre cancerosas de tumores sólidos, como cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.¹⁰ También se han encontrado propiedades de tipo embrionarias en células madre cancerosas de cánceres hematopoyéticos, como la leucemia y el linfoma.¹⁴

[0165] Sin desear limitarse a una teoría en particular, se cree que los compuestos y las composiciones que se describen en la presente memoria modulan (por ejemplo, inhiben) la nicotinamida fosforribosiltransferasa (NAMPT), que también conocida como Visfatina y factor estimulante de colonias de células pre-B 1 (PBEF). La NAMPT es una enzima que cataliza el

primer paso en la biosíntesis del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) a partir de nicotinamida.¹⁵ El dinucleótido de nicotinamida y adenina es un cofactor esencial para el metabolismo celular. El mononucleótido de nicotinamida (NMN) es el producto de la reacción enzimática de NAMPT. La NAMPT se ha indicado en una amplia variedad de enfermedades y trastornos, por lo tanto, la modulación (es decir, la inhibición) de NAMPT puede tratar una amplia gama de indicaciones.^{15,16,17} Además, la NAMPT también participa en la señalización, mostrando actividad como una adipocitocina¹⁸ y una citocina inmunomoduladora¹⁹. Se han descrito niveles elevados de NAMPT en (i) condiciones metabólicas/inflamatorias que incluyen obesidad, diabetes de tipo 2, síndromes metabólicos, enfermedades inflamatorias aterogénicas y trastornos cardiocerebrovasculares, (ii) enfermedades inflamatorias crónicas no metabólicas que incluyen osteoartritis y lesión pulmonar aguda, (iii) infecciones como sepsis o infección intrauterina, y (iv) enfermedades inflamatorias autoinmunitarias que incluyen psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.¹⁵ Por consiguiente, los compuestos de la descripción, y las composiciones y kits de estos, son útiles para tratar o prevenir una amplia variedad de enfermedades y trastornos.

Compuestos

- [0166]** En determinados aspectos, la presente descripción proporciona compuestos con la fórmula (0) o (I). También se proporcionan compuestos adicionales en la presente memoria.
- [0167]** En determinadas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I), o compuesto como se describe en la sección de compuestos adicionales que sigue a continuación), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos. En determinadas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I), o compuesto como se describe en la sección de compuestos adicionales que sigue a continuación) o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, tautómero o estereoisómero de este. En determinadas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I), o compuesto como se describe en la sección de compuestos adicionales que sigue a continuación) o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.
- [0168]** Los compuestos de la presente descripción pueden tener una alta solubilidad en agua. En comparación con determinados compuestos conocidos similares, los compuestos de la

presente descripción pueden tener una mayor solubilidad en agua (por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 50 %, al menos un 100 %, al menos un 200 %, al menos un 500 %, o al menos un 1000 % más alta).

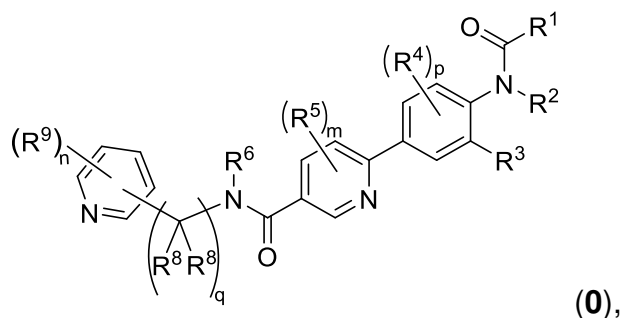
5 [0169] Los compuestos de la presente descripción pueden tener una alta solubilidad microsómica. En comparación con determinados compuestos conocidos similares, los compuestos de la presente descripción pueden tener una mayor estabilidad microsómica (por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 50 %, al menos un 100 %, al menos un 200 %, al menos un 500 %, o al menos un 1000 % más alta).

10 [0170] Los compuestos de la presente descripción pueden tratar el cáncer. En comparación con determinados compuestos conocidos similares, los compuestos de la presente descripción pueden ser mejores para tratar el cáncer (por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 50 %, al menos un 100 %, al menos un 200 %, al menos un 500 %, o al menos un 1000 % mejores), lo que se puede probar por una disminución en los síntomas del cáncer y/o el tamaño del tumor.

15

Compuestos con la fórmula (0) y (I)

[0171] En determinadas modalidades, en la presente memoria se proporciona un compuesto con la fórmula (0):



20 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, en el que:

R¹ es alquilo de C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo de C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido;

25 R² es hidrógeno, sustituido o no sustituido, alquilo de C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, heteroalquilo de C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, heterociclíl-C₁₋₁₂-alquilo de 3 a 13 miembros, sustituido o no sustituido, carbociclíl-C₁₋₁₂-alquil de 3 a 13 miembros, o un grupo protector de nitrógeno;

cuando R² es metilo no sustituido, R¹ no es etilo no sustituido;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} , sustituido o no sustituido, $-OR^a$, $-COOR^a$, $-COR^a$, $-N(R^a)_2$, $-CN$, o $-(C=O)N(R^a)_2$;

5 cada instancia de R^a es independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , sustituido o no sustituido, un grupo protector de oxígeno cuando está unido a un átomo de oxígeno, o un grupo protector de nitrógeno cuando está unido a un átomo de nitrógeno;

cada instancia de R^4 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} , sustituido o no sustituido, $-OR^a$, $-COOR^a$, $-COR^a$, $-N(R^a)_2$, $-CN$, o $-(C=O)N(R^a)_2$;

cada instancia de R^5 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} , sustituido o no sustituido, $-OR^a$, $-COOR^a$, $-COR^a$, $-N(R^a)_2$, $-CN$, o $-(C=O)N(R^a)_2$;

10 R^6 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;

cada instancia de R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido;

15 cada instancia de R^9 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} , sustituido o no sustituido, $-OR^a$, $-COOR^a$, $-COR^a$, $-N(R^a)_2$, $-CN$, o $-(C=O)N(R^a)_2$, o dos instancias de R^9 se unen para formar un heterociclilo de 3 a 13 miembros, heterociclilo de 3 a 13 miembros, un anillo arilo de 6 a 12 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 14 miembros;

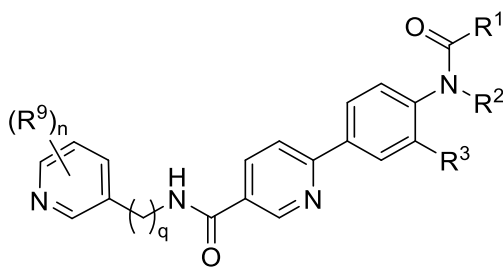
n es un número entero de entre 0 y 4, inclusive;

m es un número entero de entre 0 y 3, inclusive;

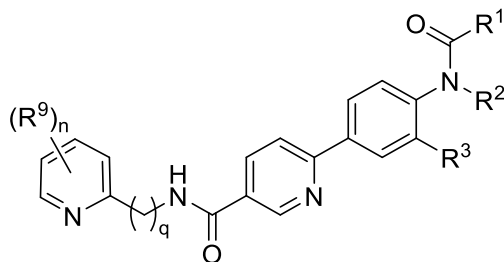
20 p es un número entero de entre 0 y 3, inclusive;

q es un número entero seleccionado entre 0 y 1,

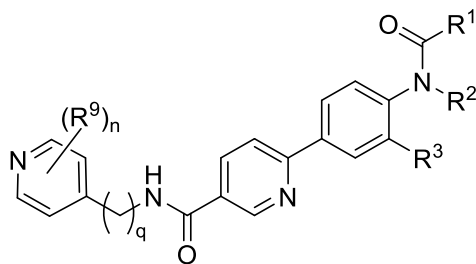
[0172] En determinadas modalidades, un compuesto con la fórmula (0) tiene la fórmula (0a):



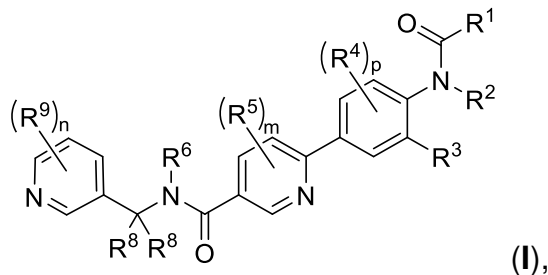
[0173] En determinadas modalidades, un compuesto con la fórmula (0) tiene la fórmula (0b):



[0174] En determinadas modalidades, un compuesto con la fórmula (0) tiene la fórmula (0c):



[0175] En determinadas modalidades, en la presente memoria se proporciona un compuesto con la fórmula (I):



o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, en el que:

R¹ es alquilo de C₁₋₁₂, sustituido o no sustituido, o heteroalquilo de C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido;

R² es hidrógeno, sustituido o no sustituido, alquilo de C₁₋₁₂, sustituido o no sustituido, heteroalquilo de C₁₋₁₂, sustituido o no sustituido, heterociclil-C₁₋₁₂-alquilo de 3 a 13 miembros, sustituido o no sustituido, carbociclil-C₁₋₁₂-alquil de 3 a 13 miembros, o un grupo protector de nitrógeno;

cuando R² es metilo no sustituido, R¹ no es etilo no sustituido;

R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, sustituido o no sustituido, -OR^a, -COOR^a, -COR^a, -N(R^a)₂, -CN, o -(C=O)N(R^a)₂;

cada instancia de R^a es independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, sustituido o no sustituido, un grupo protector de oxígeno cuando está unido a un átomo de oxígeno, o un grupo protector de nitrógeno cuando está unido a un átomo de nitrógeno;

cada instancia de R^4 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} , sustituido o no sustituido, $-OR^a$, $-COOR^a$, $-COR^a$, $-N(R^a)_2$, $-CN$, o $-(C=O)N(R^a)_2$;

cada instancia de R^5 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} , sustituido o no sustituido, $-OR^a$, $-COOR^a$, $-COR^a$, $-N(R^a)_2$, $-CN$, o $-(C=O)N(R^a)_2$;

5 R^6 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;

cada instancia de R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} , sustituido o no sustituido;

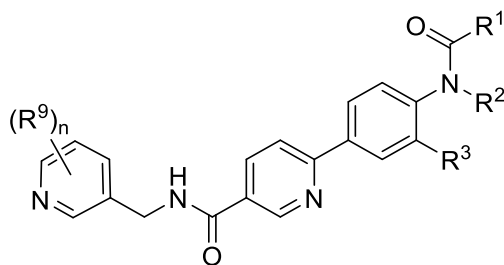
10 cada instancia de R^9 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} , sustituido o no sustituido, $-OR^a$, $-COOR^a$, $-COR^a$, $-N(R^a)_2$, $-CN$, o $-(C=O)N(R^a)_2$;

n es un número entero de entre 0 y 4, inclusive;

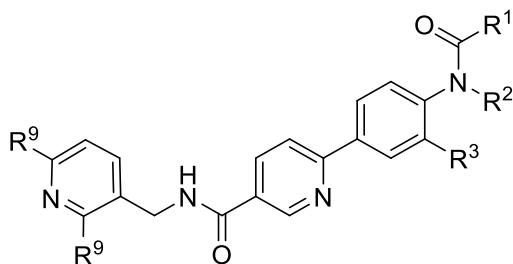
m es un número entero de entre 0 y 3, inclusive; y

p es un número entero de entre 0 y 3, inclusive.

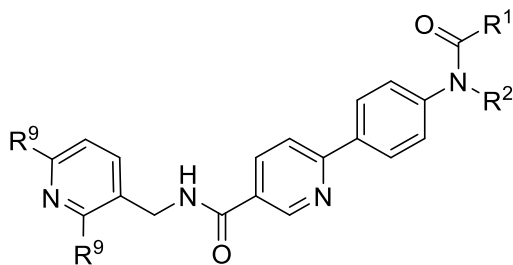
[0176] En determinadas modalidades, un compuesto con la fórmula (I) tiene la fórmula (Iz):



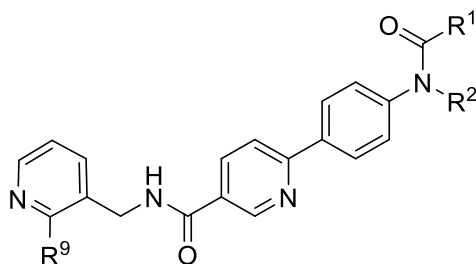
[0177] En determinadas modalidades, un compuesto con la fórmula (I) tiene la fórmula (Ia):



[0178] En determinadas modalidades, un compuesto con la fórmula (I) tiene la fórmula (Ib):



20 **[0179]** En determinadas modalidades, un compuesto con la fórmula (I) tiene la fórmula (Ic):



[0180] En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_{1-12} sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_{1-12} sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_{1-12} no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_{1-6} no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_1 no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_2 no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_3 no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_4 no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_5 no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_6 no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_{1-6} sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_1 sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_2 sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_3 sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_4 sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_5 sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_6 sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es alquilo de C_{1-6} fluorado (por ejemplo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$). En determinadas modalidades, R^1 es metilo. En determinadas modalidades, R^1 es etilo. En algunas modalidades, R^1 es propilo. En determinadas modalidades, R^1 es heteroalquilo de C_{1-12} sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es heteroalquilo de C_{1-12} no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es heteroalquilo de C_{1-12} sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es heteroalquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es heteroalquilo de C_{1-6} no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es heteroalquilo de C_1 no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es heteroalquilo de C_2 no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es heteroalquilo de C_3 no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es heteroalquilo de C_4 no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es heteroalquilo de C_5 no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es heteroalquilo de C_6 no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es heteroalquilo de C_{1-6} sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es heteroalquilo de C_1 sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es heteroalquilo de C_2 sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es heteroalquilo de C_3 sustituido. En determinadas

modalidades, R^1 es heteroalquilo de C_4 sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es heteroalquilo de C_5 sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es heteroalquilo de C_6 sustituido. En algunas modalidades, R^1 es metoxi, etoxi o propoxi. En determinadas modalidades, R^1 está sustituido con halo, $-CN$, $-NR^{aa}_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, o $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$. En determinadas modalidades, R^1 está sustituido con $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, o $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$.

[0181] En algunas modalidades, R^{bb} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo o pentilo.

[0182] En determinadas modalidades, el sustituyente en el grupo R^1 es $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-N(R^a)(C=O)OR^a$, o $-COOR^a$. En determinadas modalidades, el sustituyente en el grupo R^1 es $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-NR^{aa}_2$, $-N(R^a)(C=O)OR^a$, $-COOR^a$, o $-(C=O)R^a$. En determinadas modalidades, el sustituyente en el grupo R^1 es $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-NH_2$, $-NHC(=O)OEt$, $-NHC(=O)OMe$, $-NHC(=O)O^tBu$, o $-C(=O)CH_3$.

[0183] En determinadas modalidades, R^2 es hidrógeno. En determinadas modalidades, R^2 no es hidrógeno. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_{1-12} sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_{1-12} no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_{1-12} sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es Me. En determinadas modalidades, R^2 es Et, Pr o Bu. En determinadas modalidades, R^2 es un grupo protector de nitrógeno.

[0184] En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_{1-12} sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_{1-12} no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_{1-12} sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_{1-6} no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_1 no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_2 no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_3 no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_4 no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_5 no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_6 no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_{1-6} sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_1 sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_2 sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_3 sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_4 sustituido. En determinadas modalidades, R^2

es alquilo de C₅ sustituido. En determinadas modalidades, R² es alquilo de C₆ sustituido. En determinadas modalidades, R² es alquilo de C₁₋₁₂ halogenado. En determinadas modalidades, R² es alquilo de C₆ sustituido. En determinadas modalidades, R² es alquilo de C₁₋₆ fluorado (por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F). En determinadas modalidades, R² es metilo. En determinadas modalidades, R² es etilo. En algunas modalidades, R² es propilo. En determinadas modalidades, R² es heteroalquilo de C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heteroalquilo de C₁₋₁₂ sustituido. En determinadas modalidades, R² es heteroalquilo de C₁₋₁₂ no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heteroalquilo de C₁₋₆ sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heteroalquilo de C₁₋₆ no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heteroalquilo de C₁ no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heteroalquilo de C₂ no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heteroalquilo de C₃ no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heteroalquilo de C₄ no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heteroalquilo de C₅ no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heteroalquilo de C₆ no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heteroalquilo de C₁₋₆ sustituido. En determinadas modalidades, R² es heteroalquilo de C₁ sustituido. En determinadas modalidades, R² es heteroalquilo de C₂ sustituido. En determinadas modalidades, R² es heteroalquilo de C₃ sustituido. En determinadas modalidades, R² es heteroalquilo de C₄ sustituido. En determinadas modalidades, R² es heteroalquilo de C₅ sustituido. En determinadas modalidades, R² es heteroalquilo de C₆ sustituido. En algunas modalidades, R² es metoxi, etoxi o propoxi.

[0185] En determinadas modalidades, R² es heterociclil-alquilo de C₁₋₁₂ de 3 a 13 miembros, sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heterociclil-alquilo de C₁₋₁₂ de 3 a 13 miembros no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heterociclil-alquilo de C₁₋₁₂ de 3 a 13 miembros sustituido. En determinadas modalidades, R² es heterociclil-alquilo de C₁₋₆ de 3 a 13 miembros sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heterociclil-alquilo de C₁₋₆ de 3 a 6 miembros no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heterociclil-alquilo de C₁ de 3 a 6 miembros no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heterociclil-alquilo de C₂ de 3 a 6 miembros no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heterociclil-alquilo de C₃ de 3 a 6 miembros no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heterociclil-alquilo de C₄ de 3 a 6 miembros no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heterociclil-alquilo de C₅ de 3 a 6 miembros no sustituido. En determinadas modalidades, R² es heterociclil-alquilo de C₆ de 3 a 6 miembros no sustituido. En determinadas modalidades,

- R^2 es heterociclil-alquilo de C_{1-6} de 3 a 6 miembros sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es heterociclil-alquilo de C_1 de 3 a 6 miembros sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_2 sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es heterociclil-alquilo de C_3 de 3 a 6 miembros sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es heterociclil-alquilo de C_4 de 3 a 6 miembros sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es heterociclil-alquilo de C_5 de 3 a 6 miembros sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es heterociclil-alquilo de C_6 de 3 a 6 miembros sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es heterociclil-alquilo de C_{1-12} de 3 a 6 miembros halogenado. En determinadas modalidades, R^2 es heterociclil-alquilo de C_6 de 3 a 6 miembros sustituido.
- 10 **[0186]** En determinadas modalidades, R^2 es carbociclil-alquilo de C_{1-12} de 3 a 13 miembros, sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es carbociclil-alquilo de C_{1-12} de 3 a 13 miembros no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es carbociclil-alquilo de C_{1-12} de 3 a 13 miembros sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es carbociclil-alquilo de C_{1-6} de 3 a 13 miembros, sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es carbociclil-
- 15 alquilo de C_{1-6} de 3 a 6 miembros no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es carbociclil-alquilo de C_1 de 3 a 6 miembros no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es carbociclil-alquilo de C_2 de 3 a 6 miembros no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es carbociclil-alquilo de C_3 de 3 a 6 miembros no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es carbociclil-alquilo de C_4 de 3 a 6 miembros no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es
- 20 carbociclil-alquilo de C_5 de 3 a 6 miembros no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es carbociclil-alquilo de C_6 de 3 a 6 miembros no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es carbociclil-alquilo de C_{1-6} de 3 a 6 miembros sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es carbociclil-alquilo de C_1 de 3 a 6 miembros sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_2 sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es carbociclil-alquilo de C_3 de 3 a 6
- 25 miembros sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es carbociclil-alquilo de C_4 de 3 a 6 miembros sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es carbociclil-alquilo de C_5 de 3 a 6 miembros sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es carbociclil-alquilo de C_6 de 3 a 6 miembros sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es carbociclil-alquilo de C_{1-12} de 3 a 6 miembros halogenado. En determinadas modalidades, R^2 es carbociclil-alquilo de C_6 de 3 a 6
- 30 miembros sustituido.
- [0187]** En determinadas modalidades, R^2 es heteroalquilo de C_6 sustituido. En algunas modalidades, R^2 es metoxi, etoxi o propoxi.
- [0188]** En determinadas modalidades, R^2 está sustituido con halo, $-CN$, $-NR^{a_2}$, $-CO_2R^{aa}$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, o $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$. En determinadas modalidades, R^2 está sustituido con $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, o $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$.

5 **[0189]** En algunas modalidades, R^{bb} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo o pentilo.

[0190] En determinadas modalidades, el sustituyente en el grupo R^2 es $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, o COOR^{a} .

10 **[0191]** En determinadas modalidades, el sustituyente en el grupo R^2 es $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, o $-\text{COOR}^{\text{a}}$. En determinadas modalidades, el sustituyente en el grupo R^2 es $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{NR}^{\text{a}_2}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{COOR}^{\text{a}}$, o $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$. En determinadas modalidades, el sustituyente en el grupo R^1 es $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OEt}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OMe}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}^t\text{Bu}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$.

15 **[0192]** En determinadas modalidades, cuando R^2 es metilo no sustituido, R^1 no es etilo no sustituido. En algunas modalidades, cuando R^2 es metilo, R^1 no es etilo.

[0193] En determinadas modalidades, cuando R^2 es metilo no sustituido, R^1 no es propilo no sustituido; En algunas modalidades, cuando R^2 es metilo, R^1 no es *n*-propilo.

[0194] En determinadas modalidades, cuando R^2 es metilo no sustituido, R^1 no es etoxi no sustituido. En algunas modalidades, cuando R^2 es metilo, R^1 no es etoxi.

20 **[0195]** En determinadas modalidades, R^1 es metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, metoxi o etoxi; y R^2 es metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, propilo sustituido o no sustituido, isopropilo sustituido o no sustituido, butilo sustituido o no sustituido, *sec*-butilo sustituido o no sustituido, carbocicilil-alquilo de C_1 de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido, carbocicilil-alquilo de C_2 de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido, heterocicilil-alquilo de C_1 de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido, o heterocicilil-alquilo de C_2 de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido.

[0196] En determinadas modalidades, R^2 es alquilo de C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, R^2 es haloalquilo. En determinadas modalidades, R^2 es difluoroetilo. En algunas modalidades, R^2 es 2,2-difluoroetilo.

30 **[0197]** En determinadas modalidades, R^2 es carbocicilil-alquilo de C_{1-6} de 3 a 6 miembros, sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es carbocicilil-alquilo de C_1 de 3 a 6 miembros, sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^2 es ciclopropilmetilo.

[0198] En algunas modalidades, R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} , sustituido o no

sustituido, $-\text{OR}^a$, $-\text{COOR}^a$, $-\text{COR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{CN}$, o $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$. En algunas modalidades, R^3 es hidrógeno, cloro, bromo, yodo, sustituido o no sustituido, alquilo de C_{1-6} , $-\text{OR}^a$, $-\text{COOR}^a$, $-\text{COR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{CN}$, o $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$. En algunas modalidades, R^3 es hidrógeno, sustituido o no sustituido, alquilo de C_{1-6} , $-\text{OR}^a$, $-\text{COOR}^a$, $-\text{COR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{CN}$, o $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$.

- 5 **[0199]** En algunas modalidades, R^3 es hidrógeno. En determinadas modalidades, R^3 es halógeno. En determinadas modalidades, R^3 es cloro, bromo o yodo. En determinadas modalidades, R^3 es cloro. En determinadas modalidades, R^3 es fluoro. En determinadas modalidades, R^3 es $-\text{CN}$. En determinadas modalidades, R^3 es alquilo de C_{1-6} , sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo de C_{1-6} no sustituido). En determinadas modalidades, R^3 es metilo. En determinadas modalidades, R^3 es etilo. En algunas modalidades, R^3 es propilo o butilo. En determinadas modalidades, R^3 es alquilo de C_{1-6} fluorado (por ejemplo, metilo fluorado, por ejemplo, $-\text{CF}_3$). En determinadas modalidades, R^3 es $-\text{OR}^a$. En determinadas modalidades, R^3 es $-\text{OH}$. En determinadas modalidades, R^3 es $-\text{O}$ (alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido) (por ejemplo, $-\text{OMe}$). En determinadas modalidades, R^3 es $-\text{COOR}^a$. En determinadas modalidades, R^3 es $-\text{COOR}^a$, en el que R^a es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido (por ejemplo, $-\text{COOMe}$, $-\text{COOEt}$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, o $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$). En determinadas modalidades, R^3 es $-\text{COR}^a$. En determinadas modalidades, R^3 es $-\text{COR}^a$ en el que R^a es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido (por ejemplo, $-\text{COMe}$, $-\text{COEt}$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, o $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$). En determinadas modalidades, R^3 es $-\text{N}(\text{R}^a)_2$. En determinadas modalidades, R^3 es $-\text{NH}_2$. En determinadas modalidades, R^3 es $-\text{NHR}^a$ (por ejemplo, $-\text{NH}$ (alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido), por ejemplo, $-\text{NHMe}$). En determinadas modalidades, R^3 es $-\text{N}$ (alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido) $_2$, por ejemplo, $-\text{N}(\text{Me})_2$. En determinadas modalidades, R^3 es $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^a)_2$. En determinadas modalidades, R^3 es $-\text{C}(\text{=O})\text{NH}_2$. En determinadas modalidades, R^3 es $-\text{C}(\text{=O})\text{NHR}^a$ (por ejemplo, $-\text{C}(\text{=O})\text{NH}$ (alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido), por ejemplo, $-\text{C}(\text{=O})\text{NHMe}$). En determinadas modalidades, R^3 es $-\text{C}(\text{=O})\text{N}$ (alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido) $_2$, por ejemplo, $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{Me})_2$. En algunas modalidades, R^3 es halo o $-\text{COOR}^a$. En algunas modalidades, R^3 es cloro o $-\text{COOMe}$.

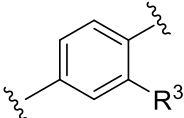
- 30 **[0200]** En determinadas modalidades. Cada instancia de R^a es independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , sustituido o no sustituido, un grupo protector de oxígeno cuando está unido a un átomo de oxígeno, o un grupo protector de nitrógeno cuando está unido a un átomo de nitrógeno. En determinadas modalidades. Cada instancia de R^a es hidrógeno. En determinadas modalidades, ninguna instancia de R^a es hidrógeno. En determinadas

modalidades, al menos una instancia de R^a es alquilo de C_{1-6} , sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo de C_{1-6} no sustituido). En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^a es Me. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^a es Et, Pr o Bu. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^a es alquilo de C_{1-6} fluorado (por ejemplo, metilo fluorado, por ejemplo, $-CF_3$).

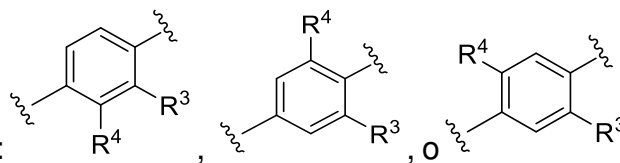
[0201] En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} , sustituido o no sustituido, $-OR^a$, $-COOR^a$, $-COR^a$, $-N(R^a)_2$, $-CN$, o $-(C=O)N(R^a)_2$. En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno. En determinadas modalidades, R^4 es halógeno. En determinadas modalidades, R^4 es cloro. En determinadas modalidades, R^4 es fluoro. En determinadas modalidades, R^4 es $-CN$. En determinadas modalidades, R^4 es alquilo de C_{1-6} , sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo de C_{1-6} no sustituido). En determinadas modalidades, R^4 es metilo. En determinadas modalidades, R^4 es etilo. En algunas modalidades, R^4 es propilo o butilo. En determinadas modalidades, R^4 es alquilo de C_{1-6} fluorado (por ejemplo, metilo fluorado, por ejemplo, $-CF_3$). En determinadas modalidades, R^4 es $-OR^a$. En determinadas modalidades, R^4 es $-OH$. En determinadas modalidades, R^4 es $-O$ (alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido) (por ejemplo, $-OMe$). En determinadas modalidades, R^4 es $-COOR^a$. En determinadas modalidades, R^4 es $-COOR^a$ en el que R^a es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R^4 es $-COR^a$. En determinadas modalidades, R^4 es $-COR^a$ en el que R^a es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R^4 es $-N(R^a)_2$. En determinadas modalidades, R^4 es $-NH_2$. En determinadas modalidades, R^4 es $-NHR^a$ (por ejemplo, $-NH$ (alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido)). En determinadas modalidades, R^4 es $-N$ (alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido) $_2$, por ejemplo, $-N(Me)_2$. En determinadas modalidades, R^4 es $-C(=O)N(R^a)_2$. En determinadas modalidades, R^4 es $-C(=O)N(R^a)_2$, en el que R^a es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido.

[0202] En determinadas modalidades, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En determinadas modalidades, p es 2. En algunas modalidades, p es 3.

[0203] En determinadas modalidades, el anillo de fenilo que lleva R^3 y opcionalmente, lleva R^4

está representado por: . En algunas modalidades, el anillo de fenilo que lleva R^3

y, opcionalmente, lleva R⁴ está representado por: :

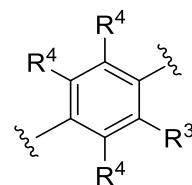


. En determinadas modalidades, el anillo de fenilo que lleva R³ y, opcionalmente, lleva R⁴ está

representado por:

, o . En determinadas modalidades,

el anillo de fenilo que lleva R³ y opcionalmente, lleva R⁴ está representado por:



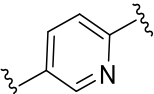
- 5 **[0204]** En determinadas modalidades. Cada instancia de R⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, sustituido o no sustituido, –OR^a, –N(R^a)₂, o –CN. En determinadas modalidades. Cada instancia de R⁵ es independientemente –COOR^a, –COR^a, o –(C=O)N(R^a)₂. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁵ es hidrógeno. En determinadas modalidades. Cada instancia de R⁵ es hidrógeno. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁵ no es hidrógeno. En determinadas modalidades, ninguna instancia de R⁵ es hidrógeno. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁵ es halógeno. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁵ es F. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁵ es Cl. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁵ es alquilo de C₁₋₆, sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo de C₁₋₆ no sustituido). En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁵ es Me. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁵ es Et, Pr o Bu. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁵ es alquilo de C₁₋₆ fluorado (por ejemplo, metilo fluorado, por ejemplo, –CF₃). En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁵ es –OR^a. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁵ es –OH. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁵ es –O(alquilo de C₁₋₆ sustituido o no sustituido) (por ejemplo, –OMe). En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁵ es –N(R^a)₂. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁵ es –NH₂. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁵ es –NHR^a (por ejemplo, –NH(alquilo de C₁₋₆ sustituido o no sustituido), por ejemplo, –NHMe). En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁵ es –N(alquilo de C₁₋₆ sustituido o no sustituido)₂,

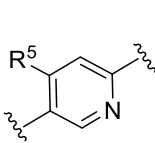
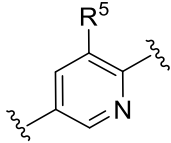
por ejemplo, $-\text{N}(\text{Me})_2$. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^5 es $-\text{CN}$. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^5 es halógeno, alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido u $-\text{OR}^a$.

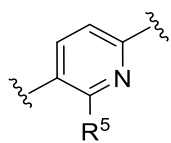
5 [0205] En determinadas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, m es 2. En algunas modalidades, m es 3.

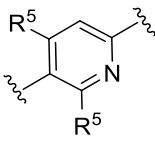
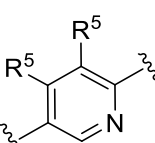
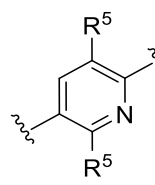
[0206] En algunas modalidades, m es 0 y p es 0. En algunas modalidades, m es 0 y p es 1. En algunas modalidades, m es 0, p es 0 y n es 0. En algunas modalidades, m es 0, p es 0 y n es 1. En algunas modalidades, m es 0, p es 1 y n es 1.

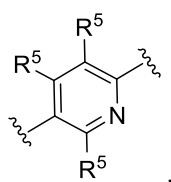
[0207] En determinadas modalidades, el anillo de piridinilo central, que opcionalmente lleva

10 R^5 , está representado por: . En determinadas modalidades, el anillo de piridinilo

central, que opcionalmente lleva R^5 , está representado por: , , o

. En determinadas modalidades, el anillo de piridinilo central, que opcionalmente

lleva R^5 , está representado por: , , o . En determinadas modalidades, el anillo de piridinilo central, que opcionalmente lleva R^5 , está representado por:

15 .

[0208] En determinadas modalidades, R^6 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno. En determinadas modalidades, R^6 es hidrógeno. En determinadas modalidades, R^6 es alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R^6 es metilo sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R^6 es etilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^6 es un grupo protector de nitrógeno

20 seleccionado entre tosilo, *tert*-butiloxicarbonilo, acetilo o benzoílo.

[0209] En determinadas modalidades. Cada instancia de R^8 es independientemente

hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades. Cada instancia de R⁸ es hidrógeno. En determinadas modalidades, una instancia de R⁸ es hidrógeno. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁸ es halógeno. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁸ es alquilo de C₁₋₆ sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁸ es alquilo de C₁₋₆ no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo). En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁸ es alquilo de C₁₋₆ sustituido con al menos una instancia de halógeno (por ejemplo, F).

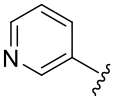
[0210] En determinadas modalidades, q es 0. En algunas modalidades, q es 1.

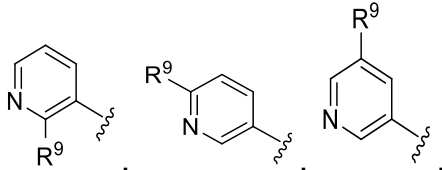
10 **[0211]** En algunas modalidades, q es 0 y n es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, q es 1 y n es 0, 1 o 2.

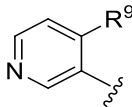
[0212] En algunas modalidades. Cada instancia de R⁹ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, sustituido o no sustituido, -OR^a, -COOR^a, -COR^a, -N(R^a)₂, -CN, o -(C=O)N(R^a)₂, o dos instancias de R⁹ se unen para formar un heterociclilo de 3 a 13 miembros, un heterociclilo de 3 a 13 miembros, un anillo arilo de 6 a 12 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 14 miembros. En determinadas modalidades. Cada instancia de R⁹ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, sustituido o no sustituido, -OR^a, -COOR^a, -COR^a, -N(R^a)₂, -CN, o -(C=O)N(R^a)₂. Cada instancia de R⁹ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, sustituido o no sustituido, -OR^a, o -N(R^a)₂. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁹ es hidrógeno. En determinadas modalidades. Cada instancia de R⁹ es hidrógeno. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁹ no es hidrógeno. En determinadas modalidades, ninguna instancia de R⁹ es hidrógeno. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁹ es halógeno. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁹ es F. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁹ es Cl. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁹ es alquilo de C₁₋₆, sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo de C₁₋₆ no sustituido). En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁹ es Me. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁹ es Et. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁹ es Pr o Bu. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁹ es alquilo de C₁₋₆ fluorado (por ejemplo, metilo fluorado, por ejemplo, -CF₃). En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁹ es -OR^a. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁹ es -OH. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R⁹ es -O(alquilo de C₁₋₆ sustituido o no sustituido). En determinadas modalidades, al menos una

- instancia de R^9 es $-\text{OMe}$. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^9 es $-\text{N}(R^a)_2$. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^9 es $-\text{NH}_2$. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^9 es $-\text{NHR}^a$ (por ejemplo, $-\text{NH}(\text{alquilo de } C_{1-6} \text{ sustituido o no sustituido})$, por ejemplo, $-\text{NHMe}$). En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^9 es $-\text{NHR}^a$, en el que R^a es un alquilo de C_{1-6} sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^9 es $-\text{NHR}^a$, en el que R^a es un alquilo de C_{1-6} sustituido con $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, o $-\text{NMe}_2$. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^9 es $-\text{NHR}^a$, en el que R^a es un alquilo de C_{1-6} no sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^9 es $-\text{N}(\text{alquilo de } C_{1-6} \text{ sustituido o no sustituido})_2$.
- En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^9 es $-\text{N}(\text{Me})_2$. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^9 es $-\text{CN}$. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^9 es halógeno, alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido, o $-\text{OR}^a$. En determinadas modalidades, más de una instancia de R^9 es alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, dos instancias de R^9 son metilo). En determinadas modalidades, más de una instancia de R^9 es halógeno (por ejemplo, dos instancias de R^9 son fluoro). En algunas modalidades, una instancia de R^9 es alquilo de C_{1-6} y una segunda instancia de R^9 es halógeno. En algunas modalidades, una instancia de R^9 es metilo y una segunda instancia de R^9 es fluoro.
- [0213]** En determinadas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En determinadas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 3. En algunas modalidades, n es 4.

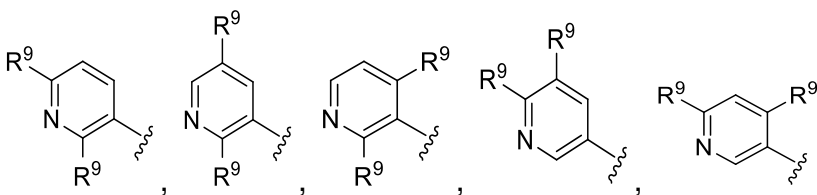
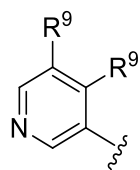
[0214] En determinadas modalidades, el anillo de piridinilo terminal, que opcionalmente lleva

R^9 , está representado por: . En determinadas modalidades, el anillo de piridinilo

terminal, que opcionalmente lleva R^9 , está representado por: .

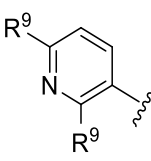
o . En determinadas modalidades, el anillo de piridinilo terminal, que opcionalmente

lleva R^9 , está representado por:

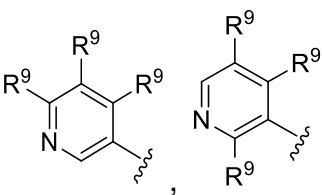
. En determinadas modalidades, el anillo de piridinilo terminal, que opcionalmente

lleva R^9 , está representado por:

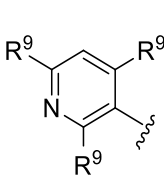


. En determinadas modalidades, el anillo de

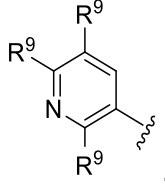
piridinilo terminal, que opcionalmente lleva R^9 , está representado por:



5 ,

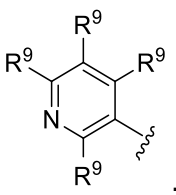


, o



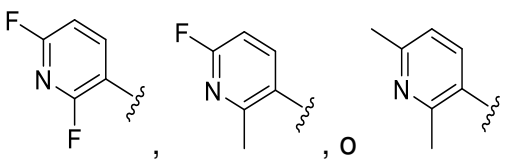
. En determinadas modalidades, el anillo de piridinilo terminal, que

opcionalmente lleva R^9 , está representado por:



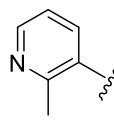
[0215] En determinadas modalidades, el anillo de piridinilo terminal, que opcionalmente lleva

R^9 , está representado:



. En determinadas modalidades, el

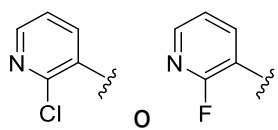
anillo de piridinilo terminal, que opcionalmente lleva R^9 , está representado por:



. En

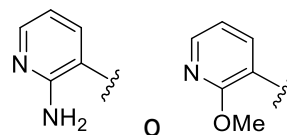
10 determinadas modalidades, el anillo de piridinilo terminal, que opcionalmente lleva R^9 , está

representado por:

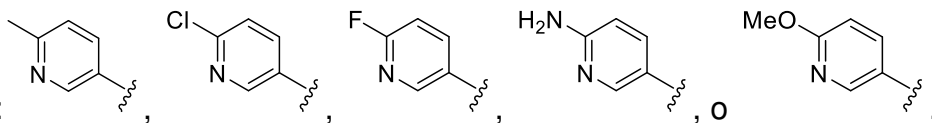


. En determinadas modalidades, el anillo de piridinilo

terminal, que opcionalmente lleva R⁹, está representado por:

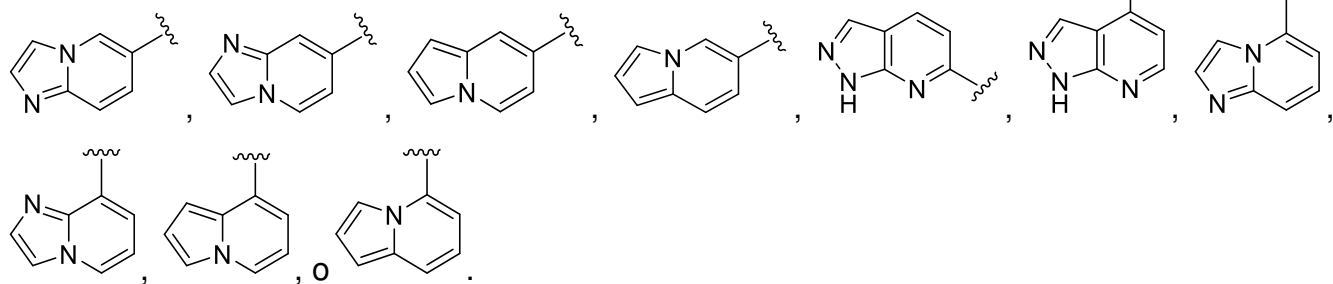
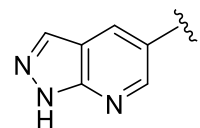


En determinadas modalidades, el anillo de piridinilo terminal, que opcionalmente lleva R⁹, está representado por:



[0216] En algunas modalidades, dos instancias de R⁹ se unen para formar un heterociclilo de 3 a 13 miembros, heterociclilo de 3 a 13 miembros, anillo de arilo de 6 a 12 miembros, o anillo de heteroarilo de 5 a 14 miembros. En determinadas modalidades, dos instancias de R⁹ se unen para formar un anillo de heteroarilo de 5 miembros. En determinadas modalidades, dos instancias de R⁹ se unen para formar un anillo de heterociclilo de 5 miembros. En algunas modalidades, dos instancias de R⁹ se unen para formar pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, pirrolinilo, pirazolinilo o imidazolinilo. En determinadas modalidades, dos instancias de R⁹ se unen para formar un anillo de heteroarilo o heterociclilo de 5 miembros, y cuando se observan junto con el anillo de

piridinilo al que se unen los grupos R⁹, el grupo está representado por:

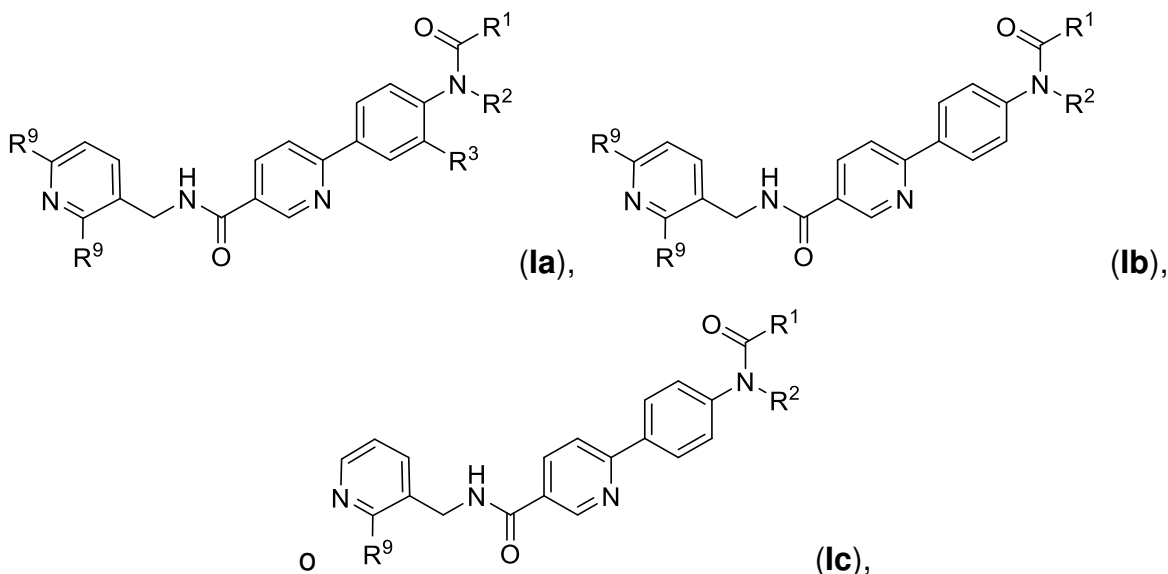


[0217] En determinadas modalidades, R³ es halo o -COOR^a, R² es haloalquilo de C₁₋₆ o carbocicliil-alquilo de C₁₋₆ de 3 a 6 miembros, y R¹ es alquilo de C₁₋₆ sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, R³ es halo o -COOR^a, R² es haloalquilo de C₁₋₆ o carbocicliil-alquilo de C₁₋₆ de 3 a 6 miembros, y R¹ es metilo sustituido o no sustituido.

[0218] En algunas modalidades, un compuesto con la fórmula (I) tiene la fórmula (Iz), en la que cada R⁹ se selecciona independientemente de metilo, fluoro, cloro, metoxi y amino, y R³ es metilo, fluoro o cloro. En algunas modalidades, cada R⁹ se selecciona independientemente de metilo, fluoro, cloro, metoxi y amino, y R³ es metilo. En algunas modalidades, cada R⁹ se selecciona independientemente de metilo, fluoro y cloro, y R³ es metilo. En determinadas

modalidades, cada R^9 es metilo y R^3 es metilo. En algunas modalidades, cada R^9 es metilo. En determinadas modalidades, R^3 es metilo.

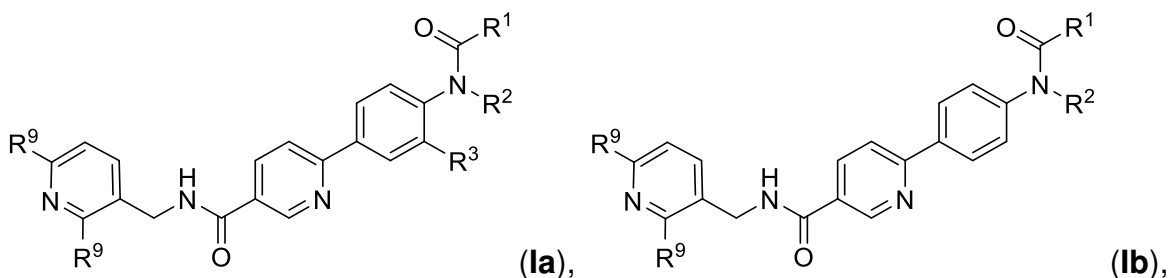
[0219] En determinadas modalidades, un compuesto con la fórmula (I) tiene la fórmula:

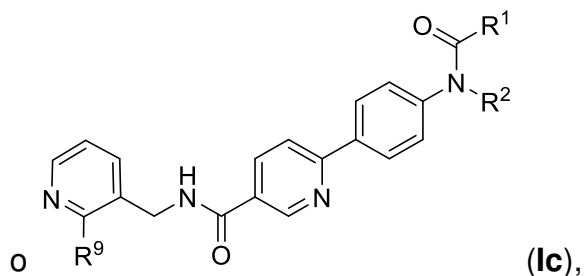


en el que cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, fluoro, cloro, metoxi, y amino; y R^3 es metilo, fluoro, o cloro. En determinadas modalidades, cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, fluoro, cloro, metoxi y amino; y R^3 es metilo. En algunas modalidades, cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, fluoro y cloro; y R^3 es metilo. En determinadas modalidades, cada R^9 es metilo; y R^3 es metilo. En algunas modalidades, cada R^9 es metilo. En determinadas modalidades, R^3 es metilo.

[0220] En algunas modalidades, un compuesto con la fórmula (I) tiene la fórmula (Iz), en la que cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, fluoro, cloro, metoxi y amino, y R^3 es metilo, fluoro o cloro. En determinadas modalidades, cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, fluoro, cloro, metoxi y amino, y R^3 es cloro. En algunas modalidades, cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, fluoro y cloro, y R^3 es cloro. En determinadas modalidades, cada R^9 es metilo, y R^3 es cloro. En algunas modalidades, cada R^9 es metilo. En determinadas modalidades, R^3 es cloro.

[0221] En determinadas modalidades, un compuesto con la fórmula (I) tiene la fórmula:





en el que cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, fluoro, cloro, metoxi, y amino; y R^3 es metilo, fluoro, o cloro. En determinadas modalidades, cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, fluoro, cloro, metoxi y amino; y R^3 es cloro. En algunas modalidades, cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, fluoro y cloro; y R^3 es cloro. En determinadas modalidades, cada R^9 es metilo; y R^3 es cloro. En algunas modalidades, cada R^9 es metilo. En determinadas modalidades, R^3 es cloro.

[0222] En algunas modalidades, un compuesto con la fórmula (0) tiene la fórmula (0a), (0b), o (0c), en el que cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, fluoro, cloro, metoxi y amino, o dos instancias de R^9 se unen para formar un anillo, y R^3 es metilo, fluoro o cloro. En algunas modalidades, cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, fluoro, cloro, metoxi y amino, y R^3 es metilo. En algunas modalidades, cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, fluoro y cloro, y R^3 es metilo. En determinadas modalidades, cada R^9 es metilo, y R^3 es metilo. En algunas modalidades, cada R^9 es metilo. En determinadas modalidades, R^3 es metilo.

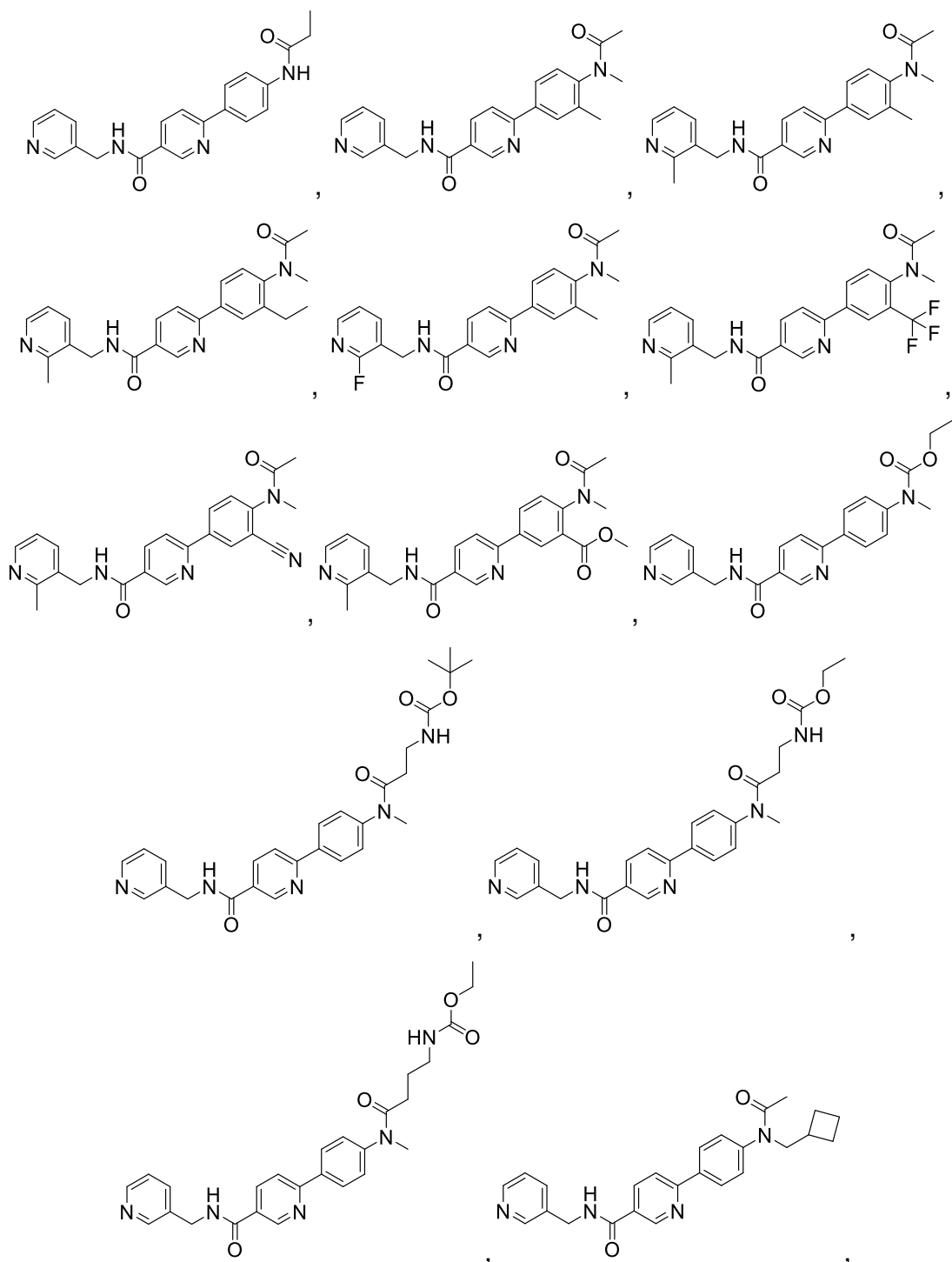
[0223] En algunas modalidades, un compuesto con la fórmula (0) tiene la fórmula (0a), (0b), o (0c), en el que cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, fluoro, cloro, metoxi y amino, o dos instancias de R^9 se unen para formar un anillo, y R^3 es metilo, fluoro o cloro. En determinadas modalidades, cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, fluoro, cloro, metoxi y amino, y R^3 es cloro. En algunas modalidades, cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, fluoro y cloro, y R^3 es cloro. En determinadas modalidades, cada R^9 es metilo, y R^3 es cloro. En algunas modalidades, cada R^9 es metilo. En determinadas modalidades, R^3 es cloro.

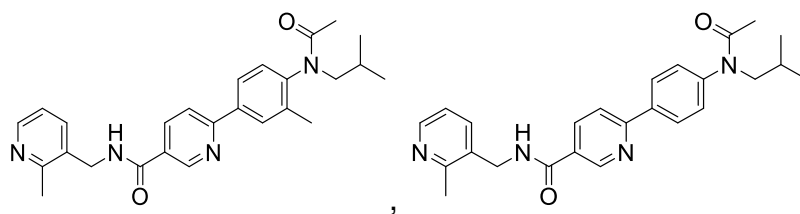
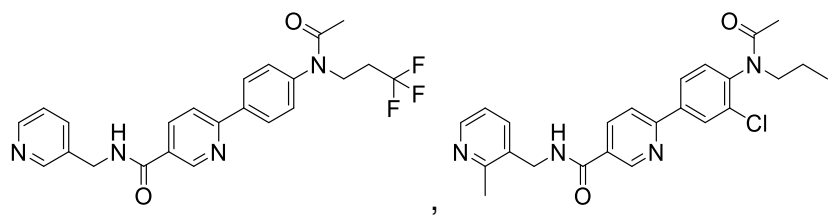
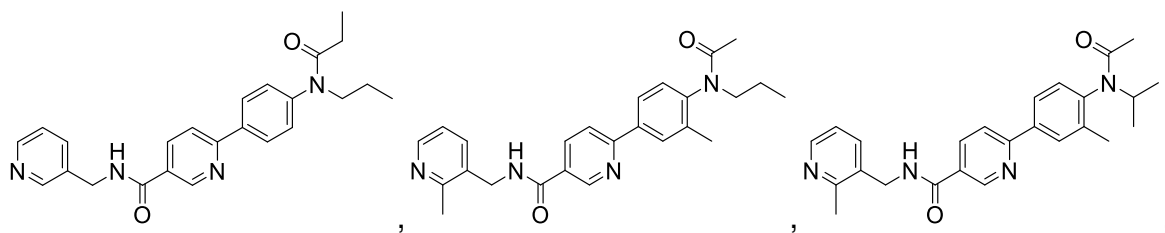
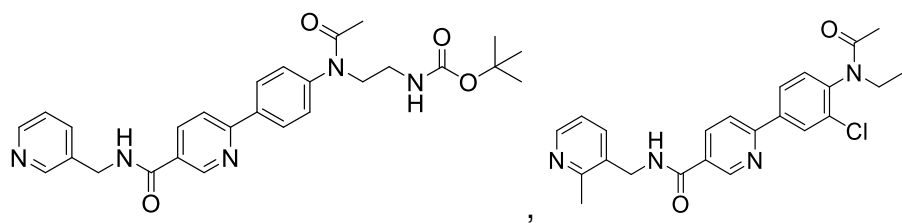
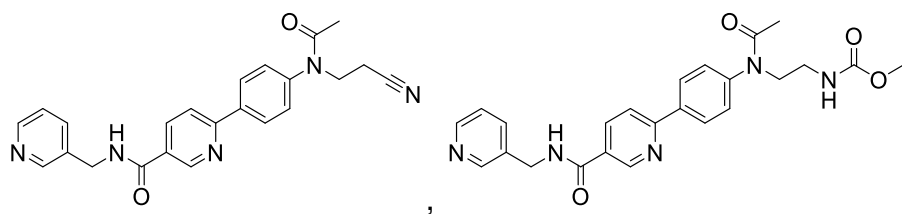
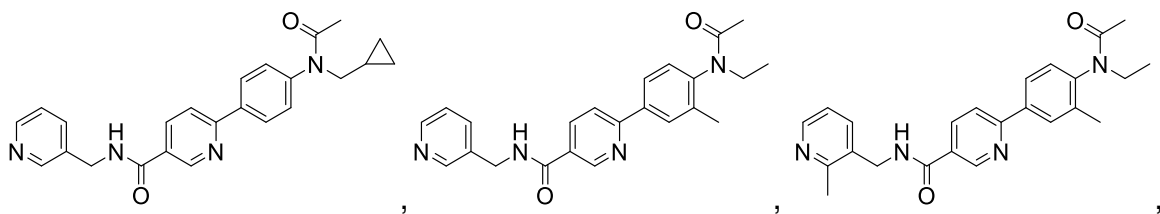
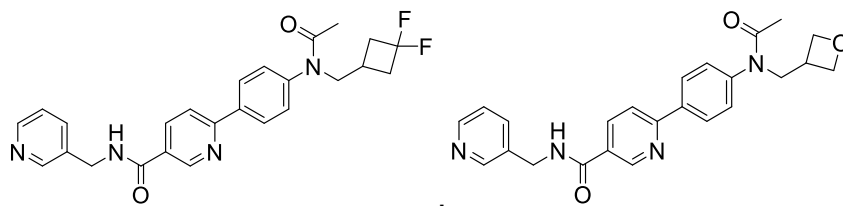
[0224] En determinadas modalidades, q es 1 en un compuesto con la fórmula (0). En determinadas modalidades, q es 1 en un compuesto con la fórmula (0a). En determinadas modalidades, q es 1 en un compuesto con la fórmula (0b). En determinadas modalidades, q es 1 en un compuesto con la fórmula (0c). En algunas modalidades, q es 1 y R^3 es metilo, cloro o $-COOR^a$ en un compuesto con la fórmula (0), (0a), (0b) o (0c).

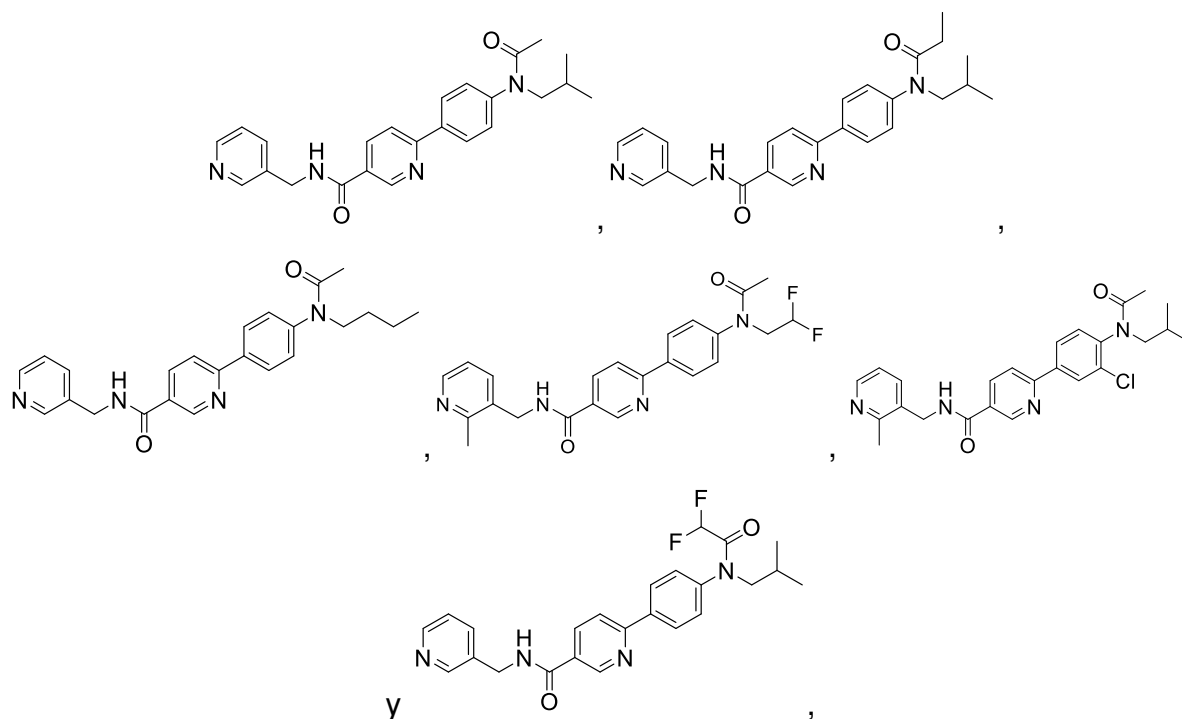
[0225] En determinadas modalidades, q es 0 en un compuesto con la fórmula (0). En

determinadas modalidades, q es 0 en un compuesto con la fórmula (0a). En determinadas modalidades, q es 0 en un compuesto con la fórmula (0b). En determinadas modalidades, q es 0 en un compuesto con la fórmula (0c). En algunas modalidades, q es 0 y R³ es metilo, cloro o -COOR^a en un compuesto con la fórmula (0), (0a), (0b), o (0c).

5 [0226] En determinadas modalidades, un compuesto con la fórmula (0) o (I) tiene la fórmula:

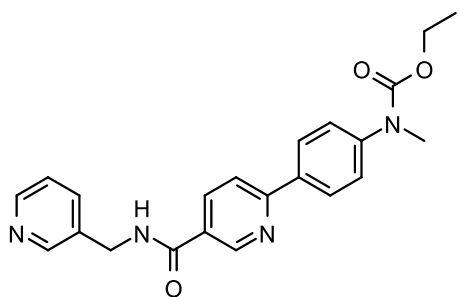




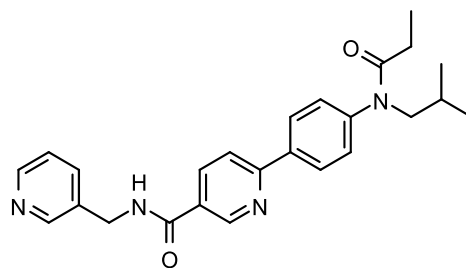


o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, hidrato, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

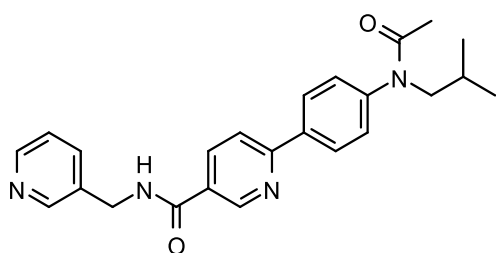
[0227] En algunas modalidades, un compuesto con la fórmula (0) o (I) es un compuesto con la fórmula:



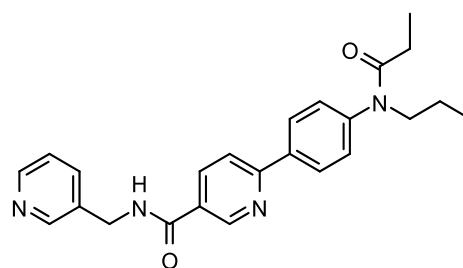
I-389,



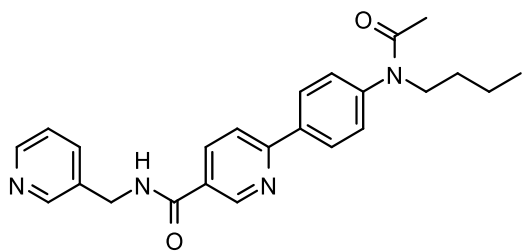
I-403,



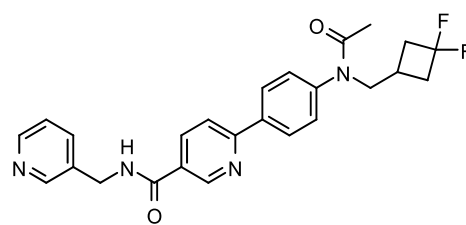
I-404,



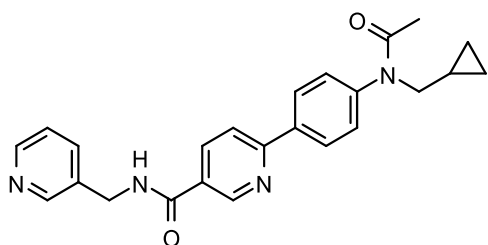
I-410,



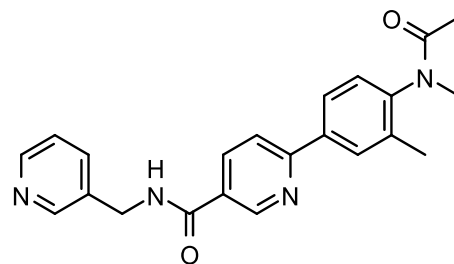
I-411,



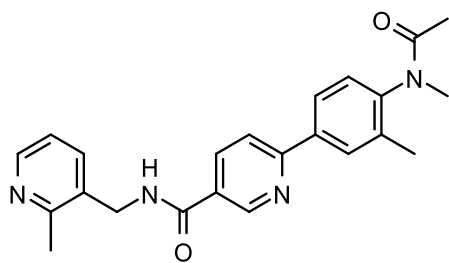
I-412,



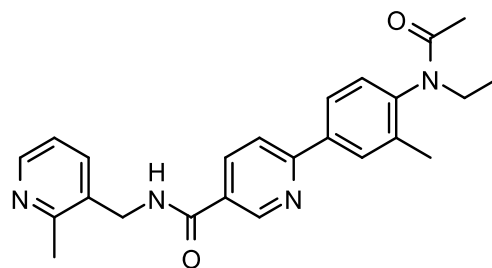
I-421,



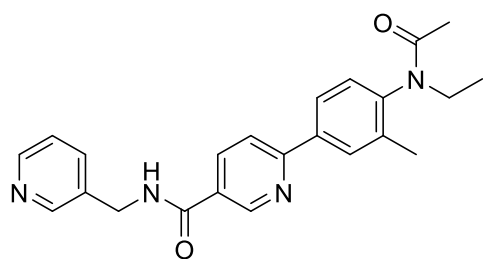
I-425,



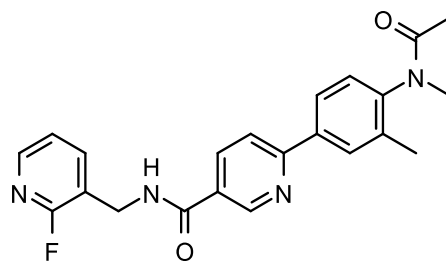
I-428,



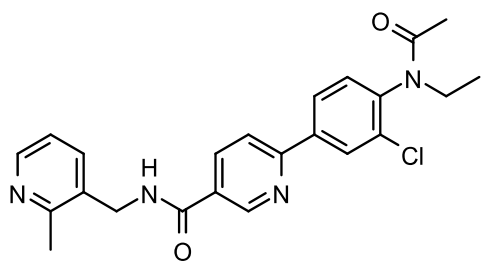
I-429,



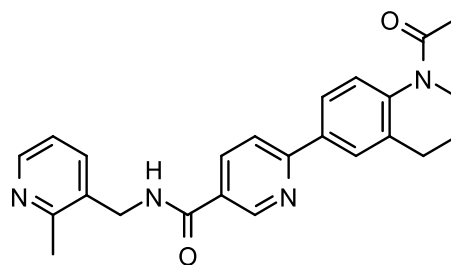
I-430,



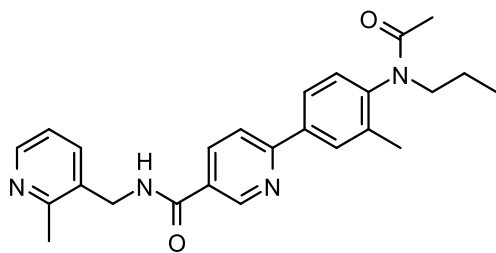
I-436,



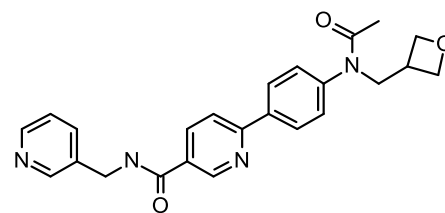
I-444,



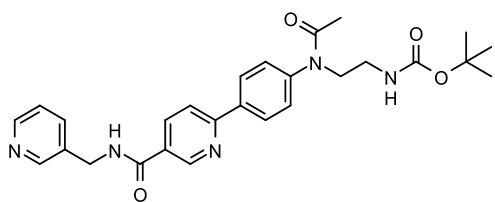
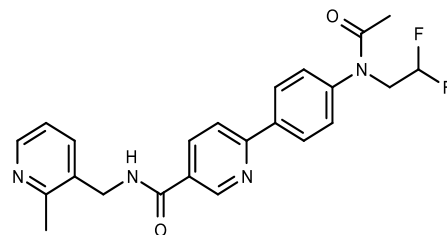
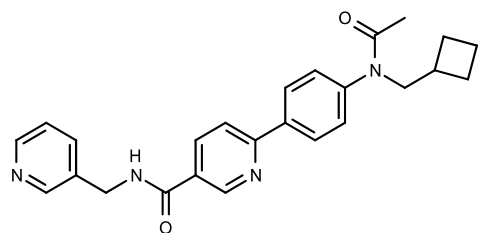
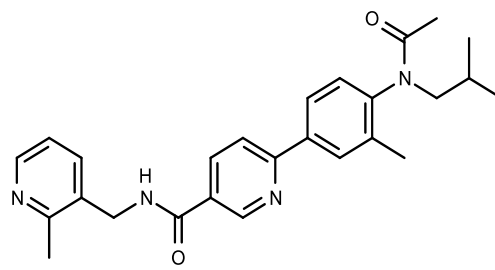
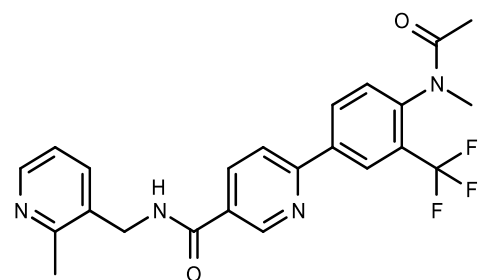
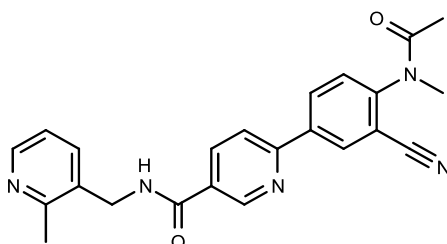
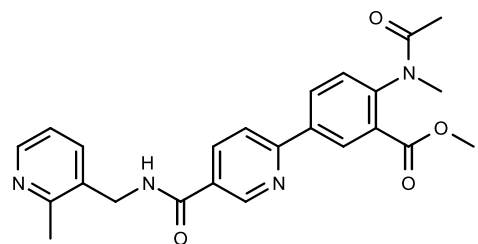
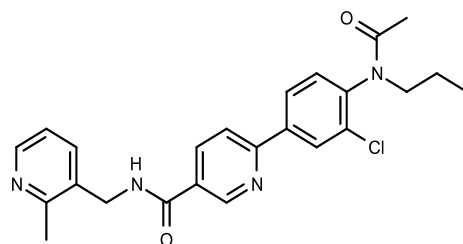
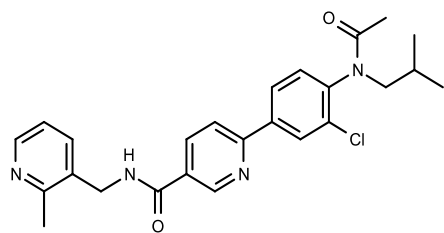
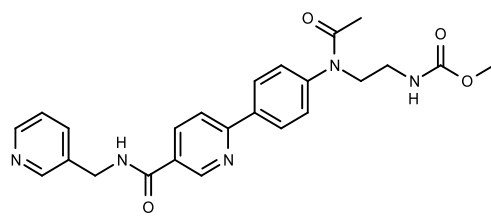
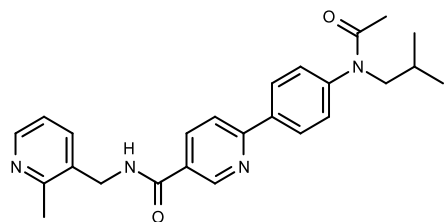
I-445,



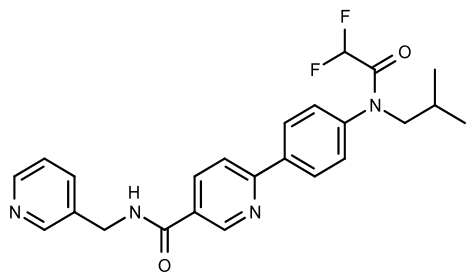
I-446,



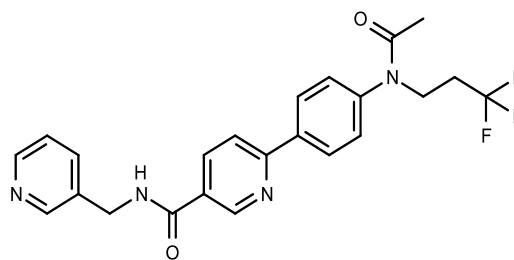
I-447,

**I-448,****I-449,****I-453,****I-454,****I-455,****I-456,****I-457,****I-458,****I-459,****I-466,****I-467,**

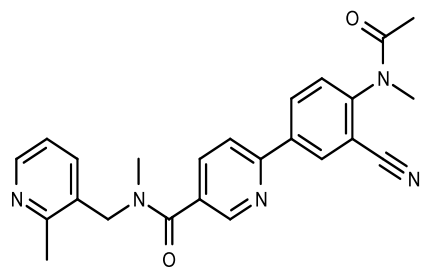
86



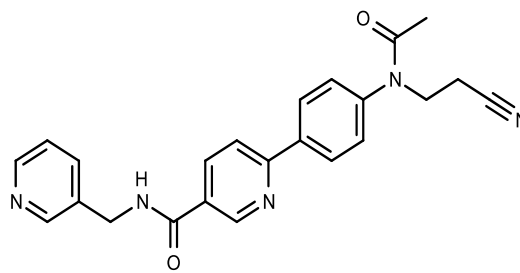
I-468,



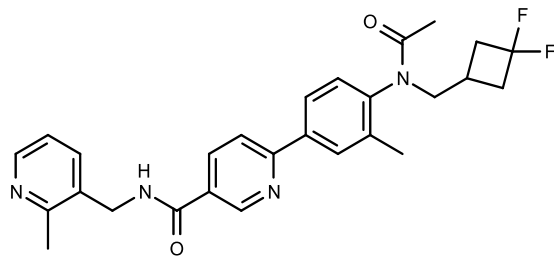
I-482,



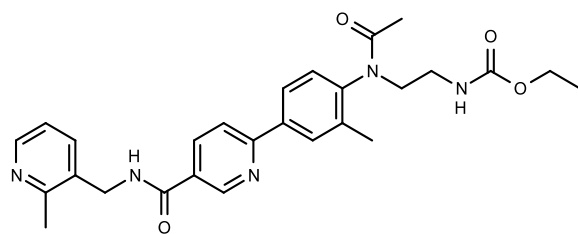
I-483,



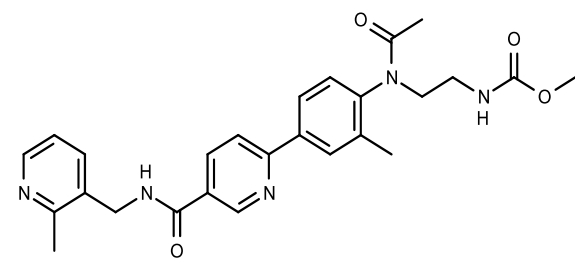
I-484,



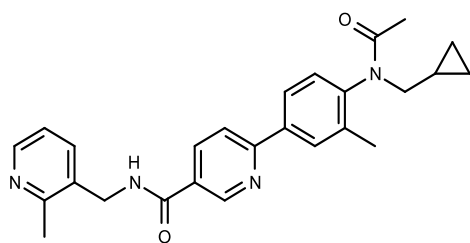
I-485,



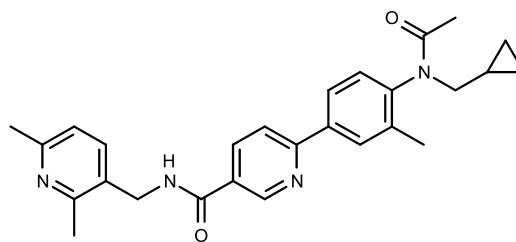
I-486,



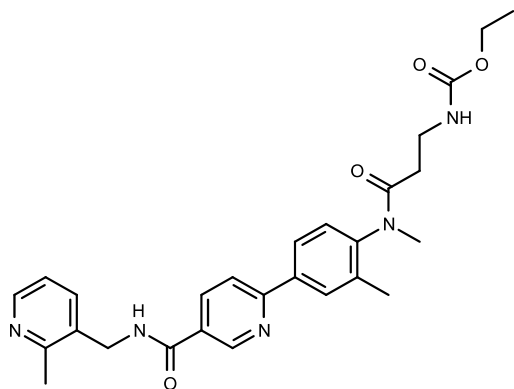
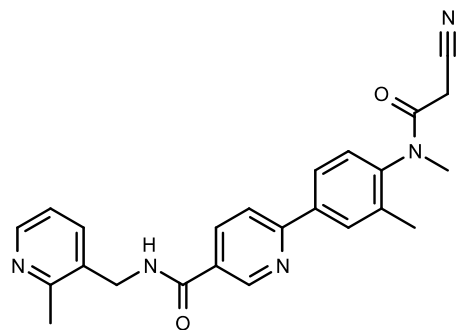
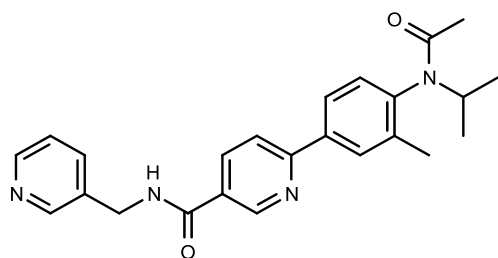
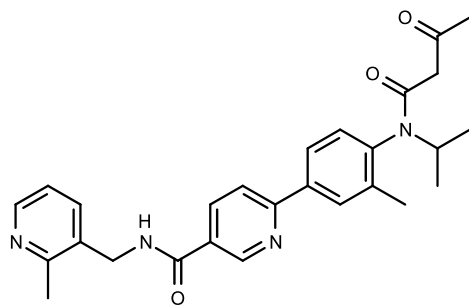
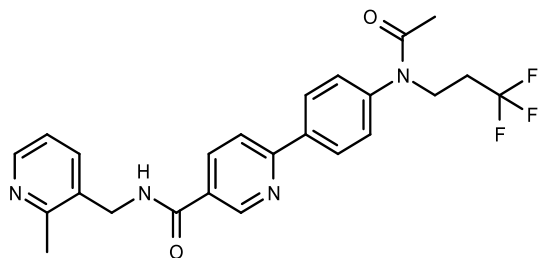
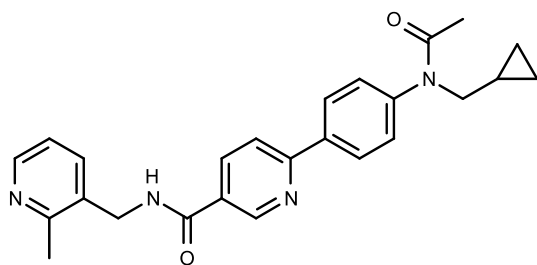
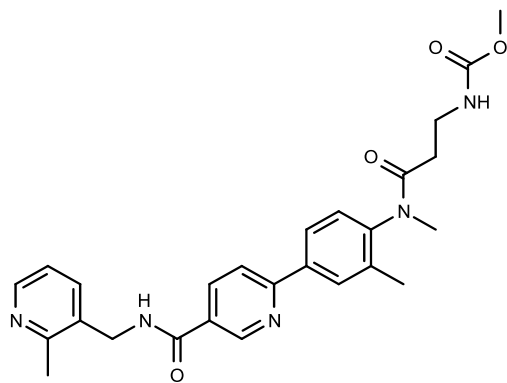
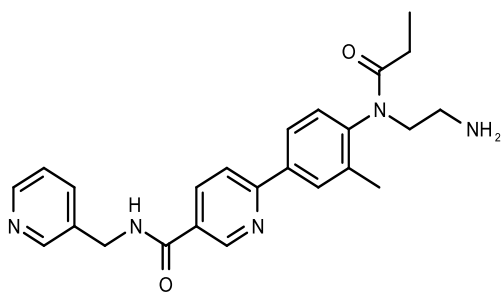
I-487,

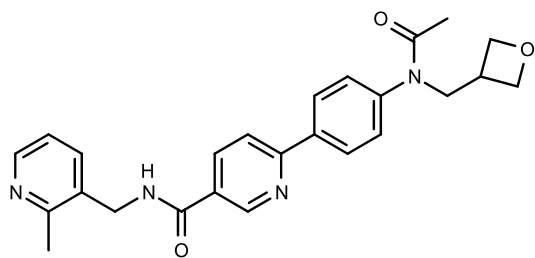


I-488,

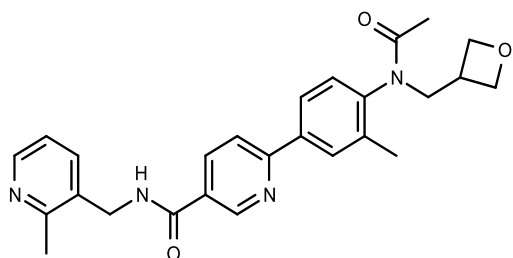


I-489,

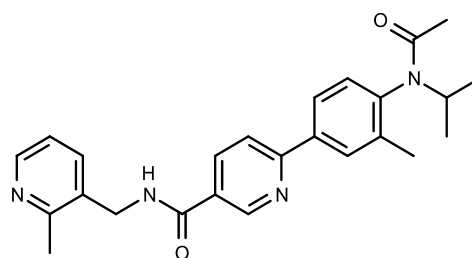
**I-491,****I-492,****I-495,****I-497,****I-499,****I-500,****I-501,****I-502,**



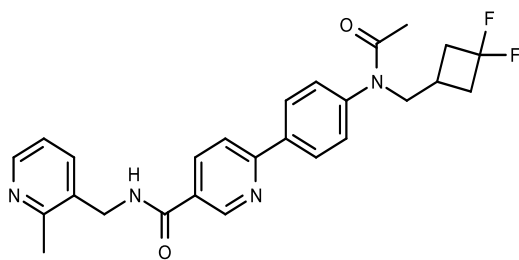
I-503,



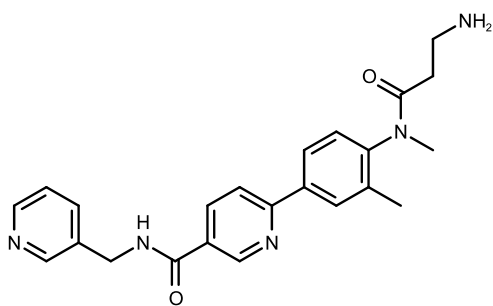
I-510,



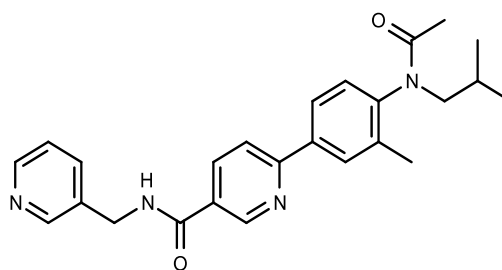
I-512,



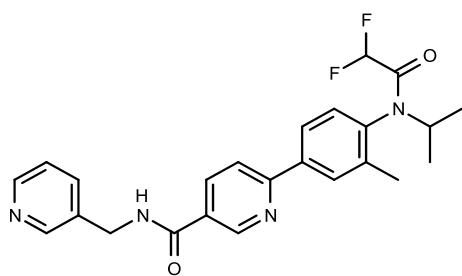
I-517,



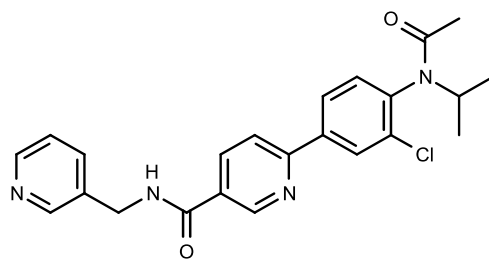
I-593,



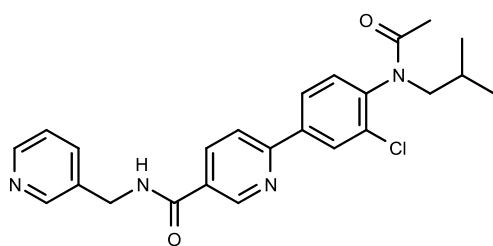
I-594,



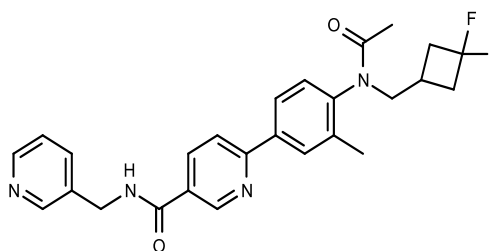
I-595,



I-596,

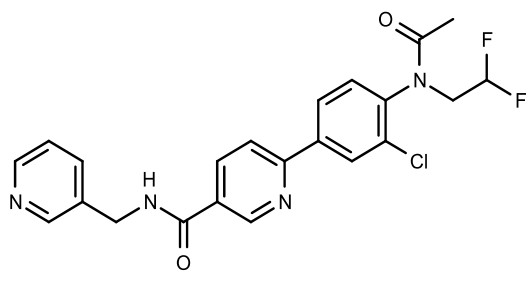
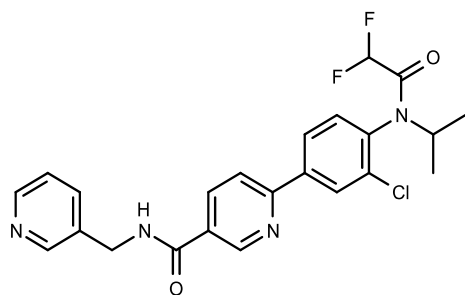
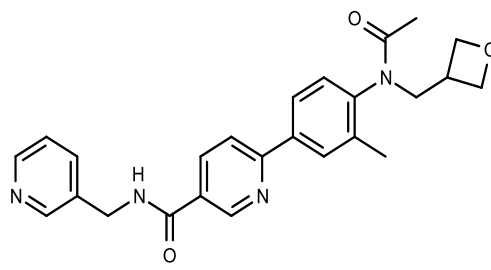
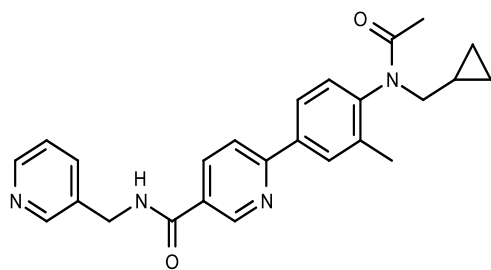
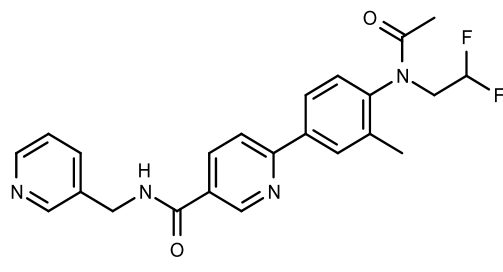
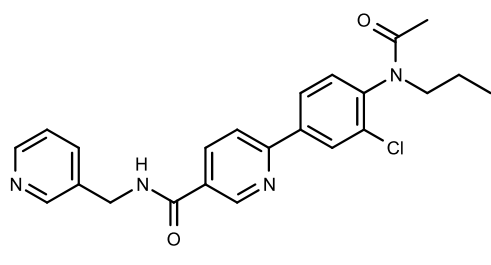
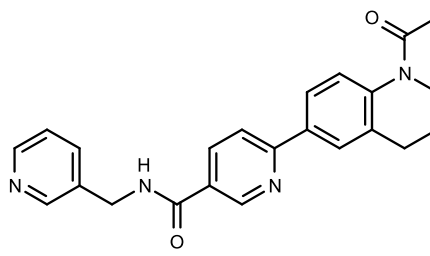
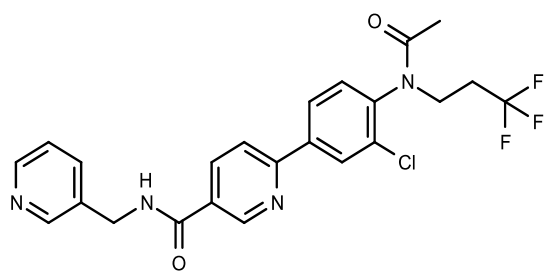
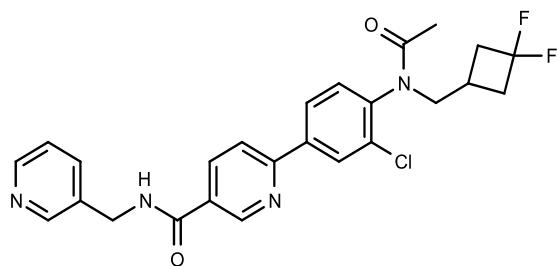
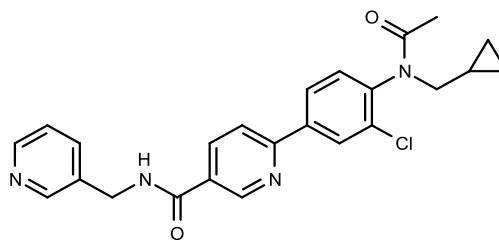
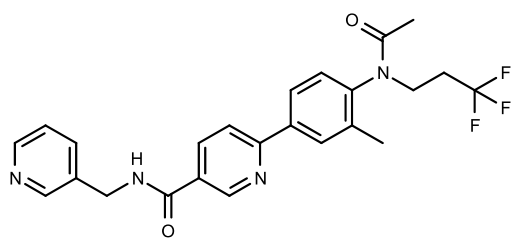


I-599,

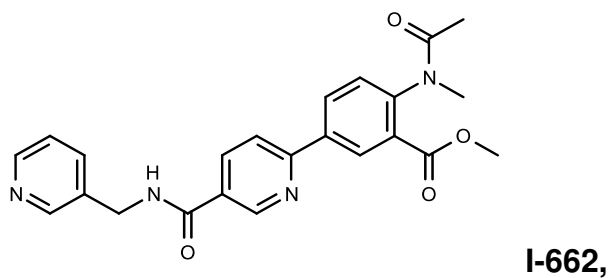
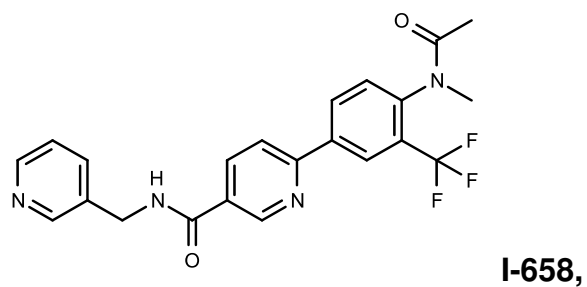
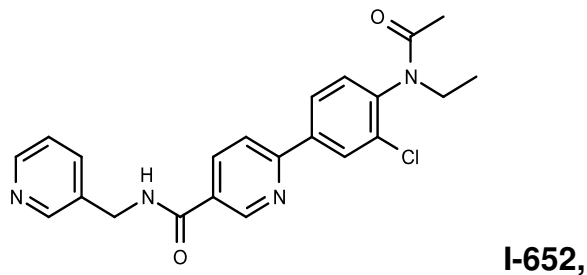
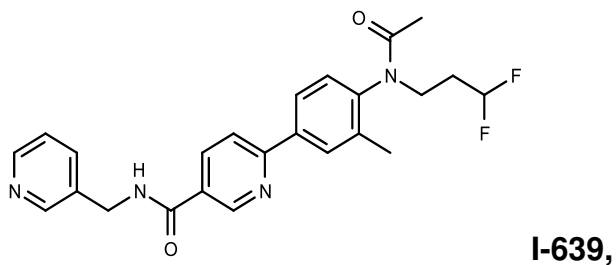
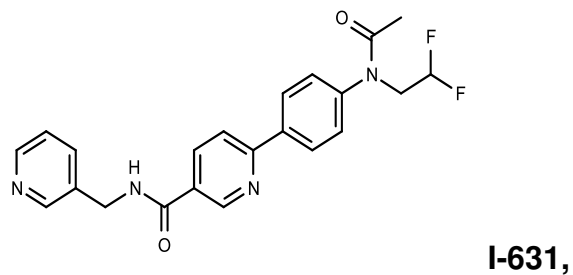
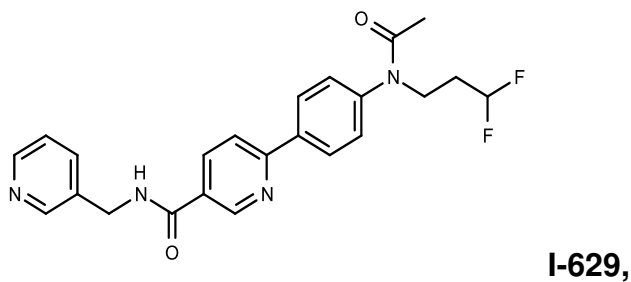
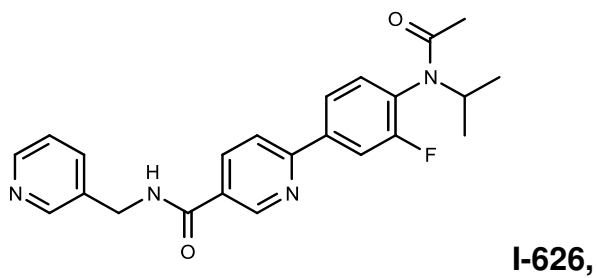
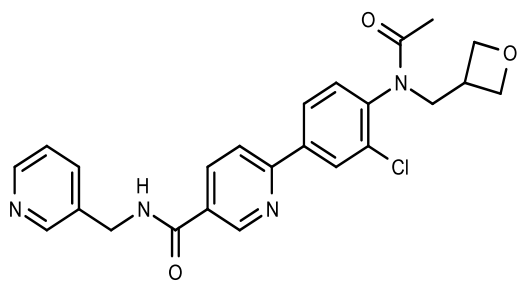


I-600,

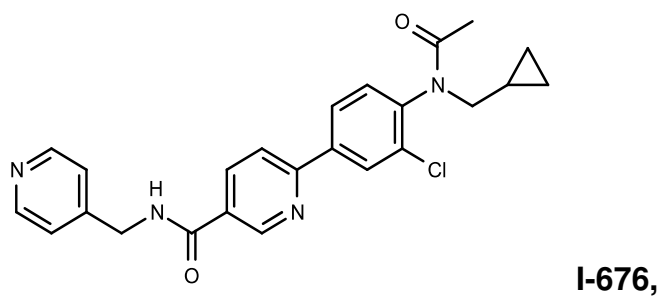
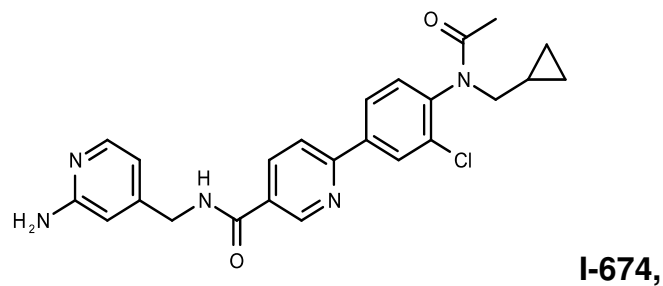
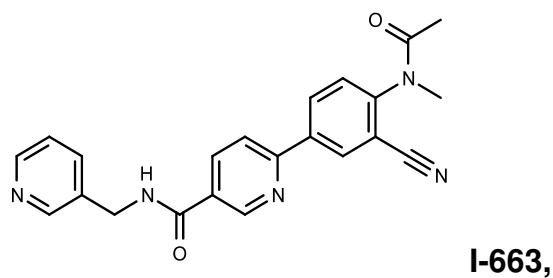
89



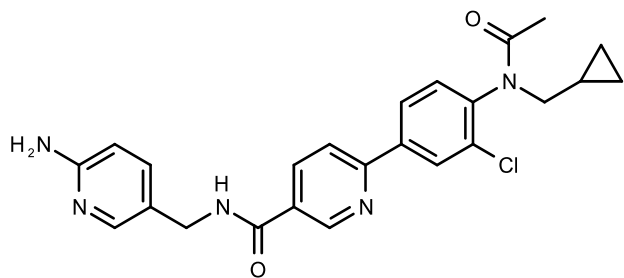
90



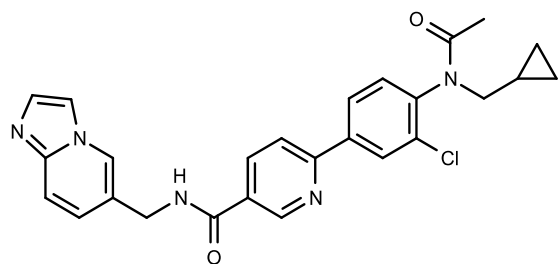
5



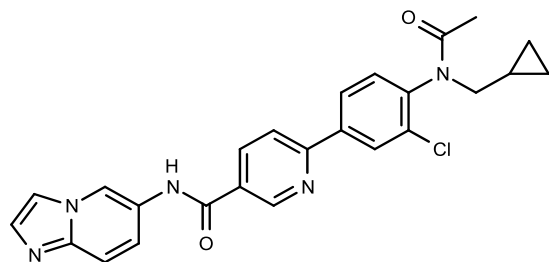
91



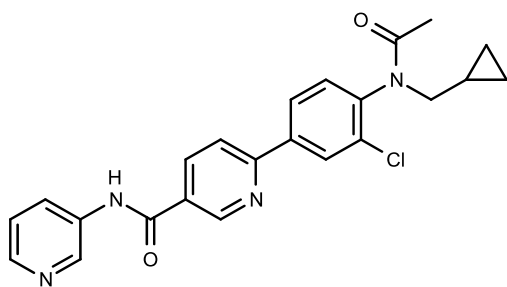
I-677,



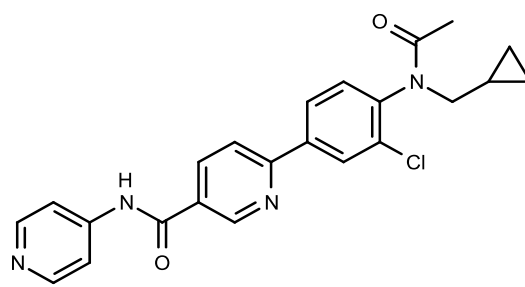
I-679,



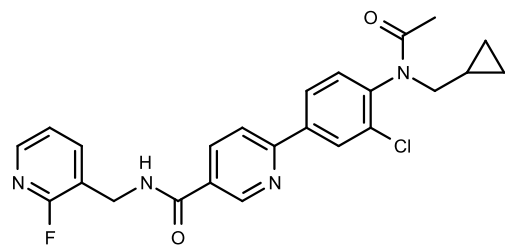
I-681,



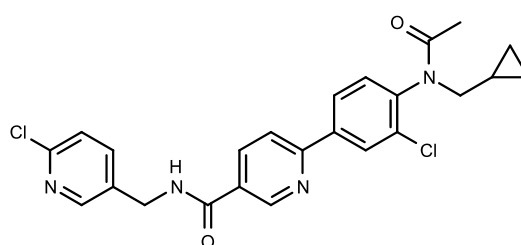
I-683,



I-684,

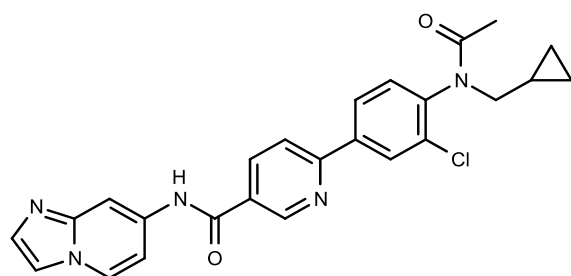


I-685,

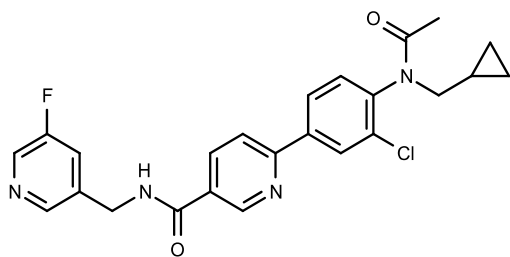
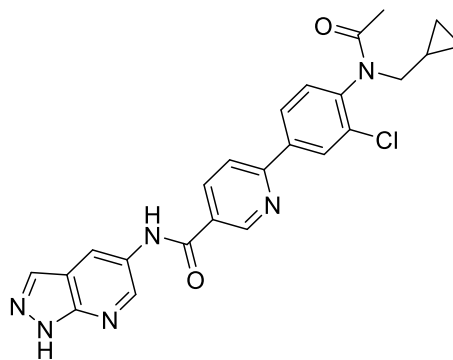
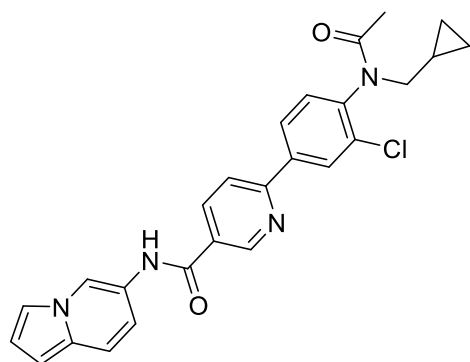
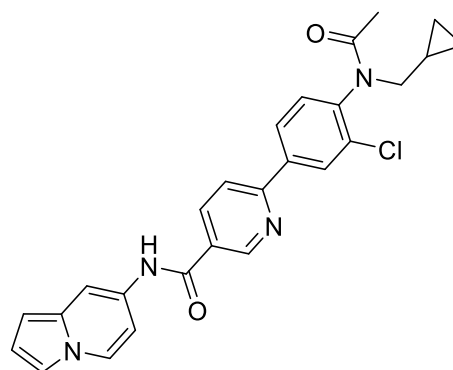
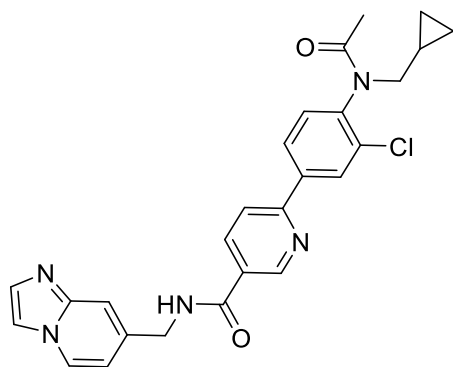
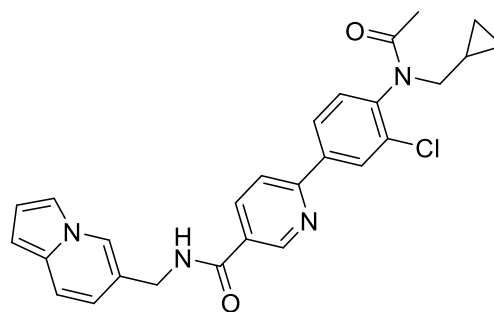
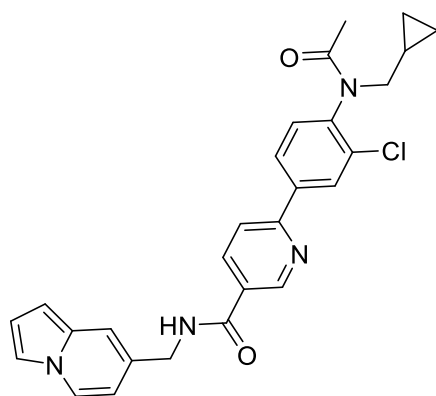
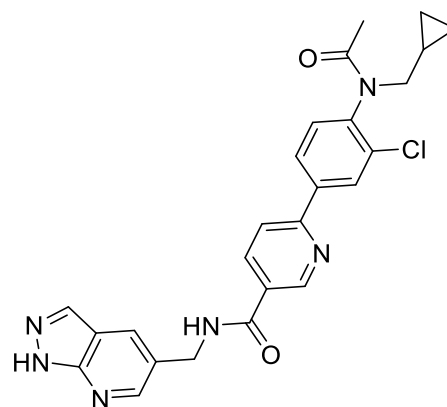


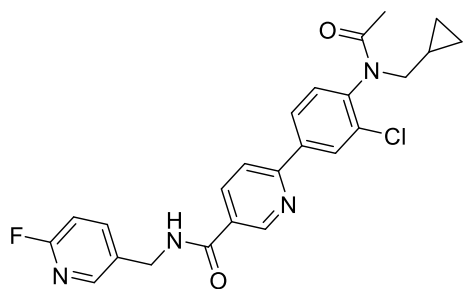
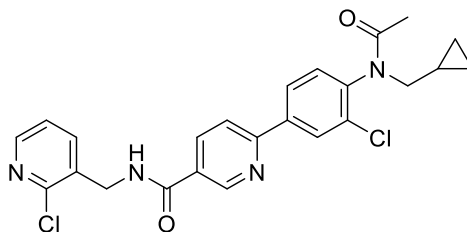
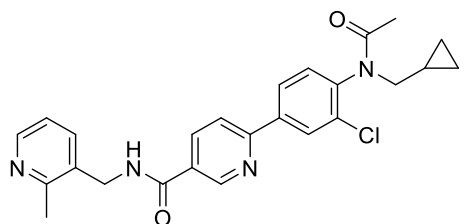
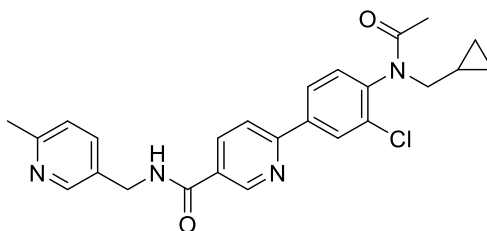
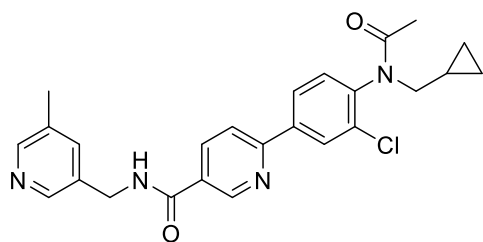
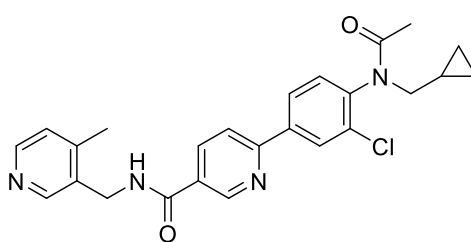
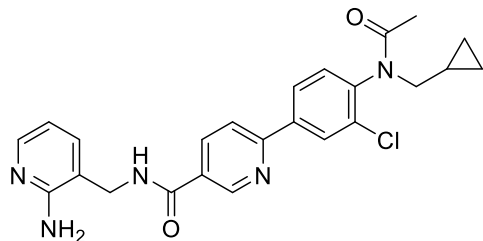
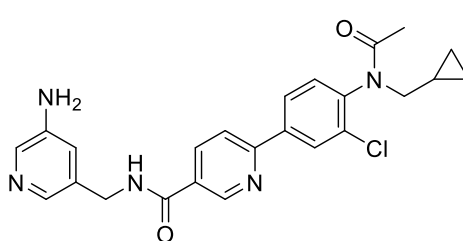
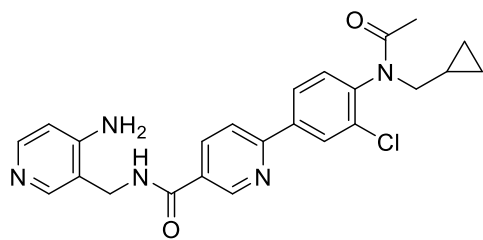
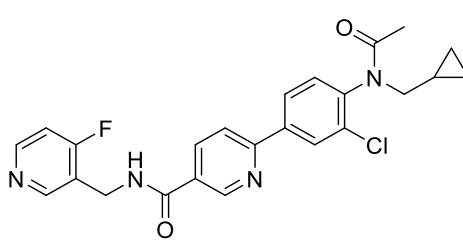
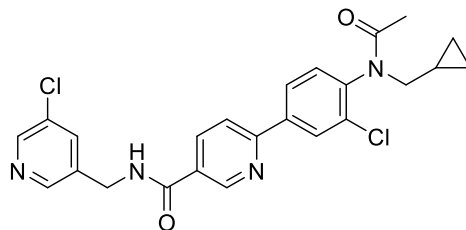
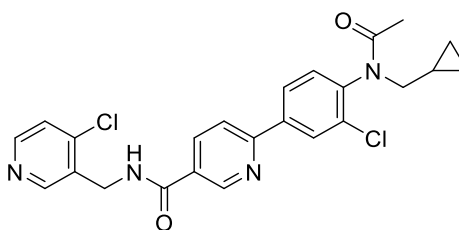
I-689,

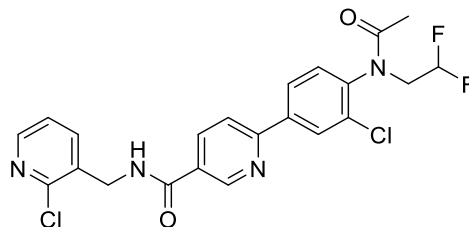
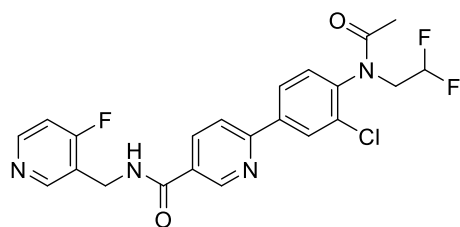
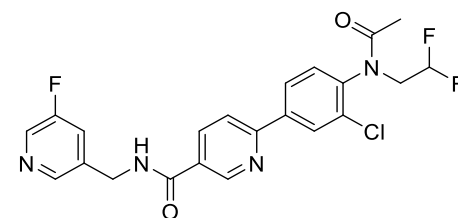
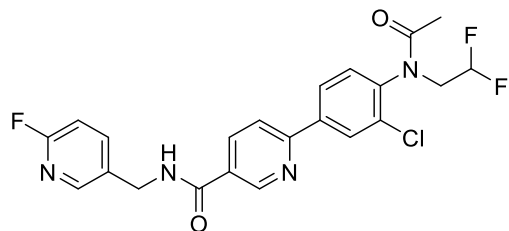
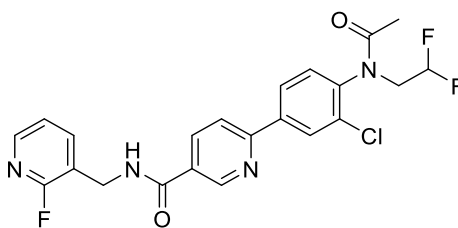
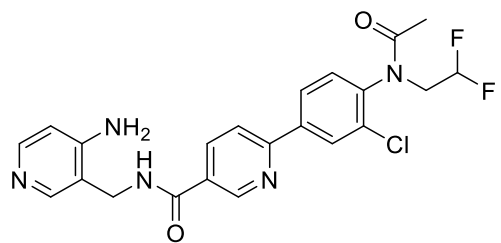
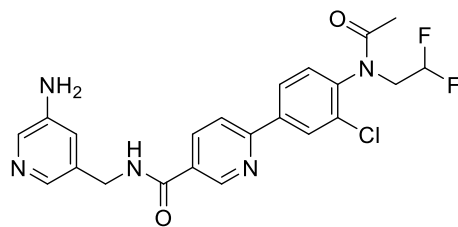
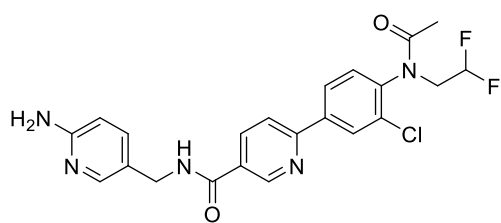
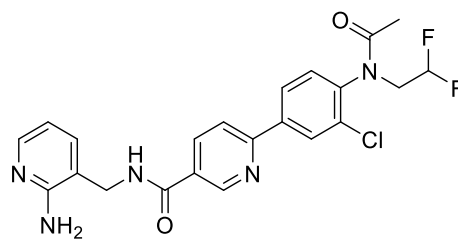
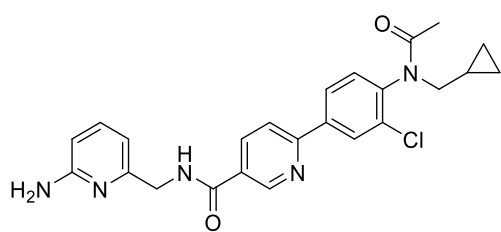
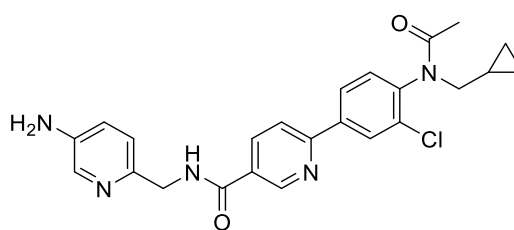
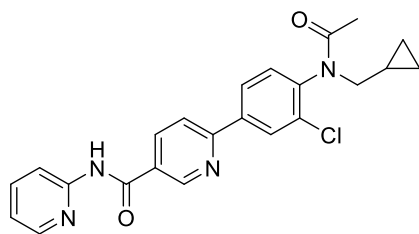
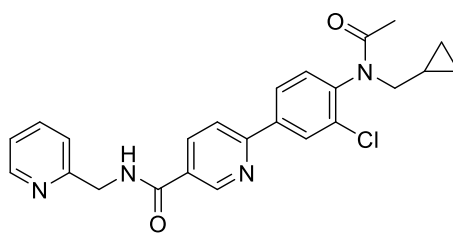
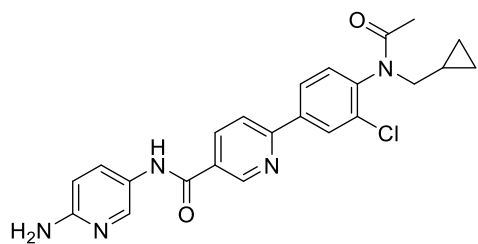
5

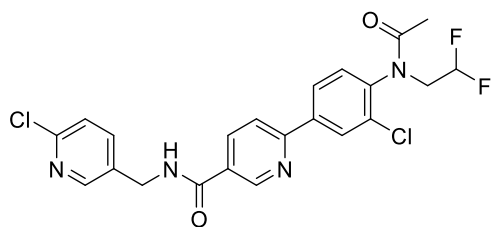
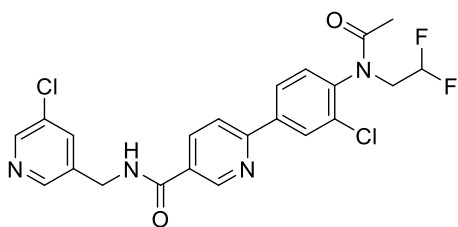
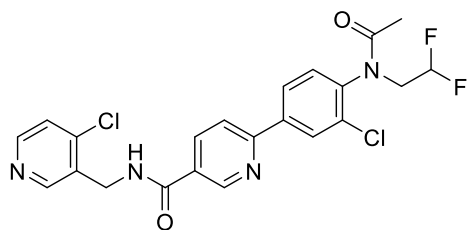
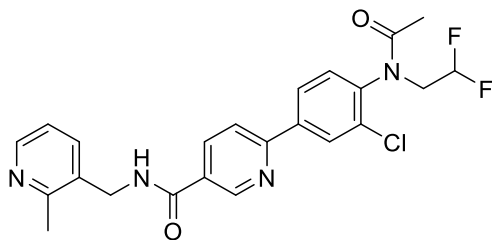
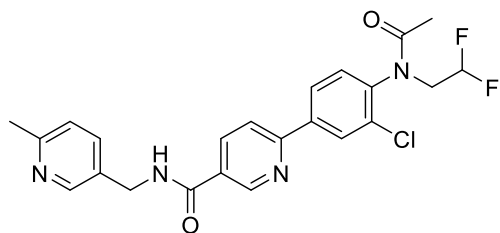
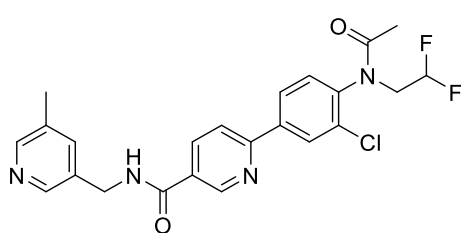
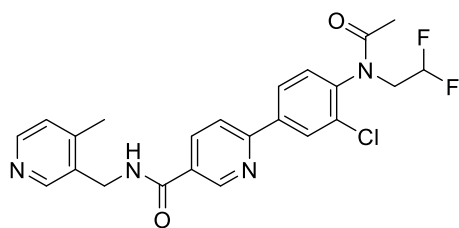
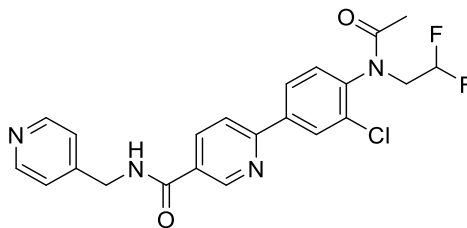
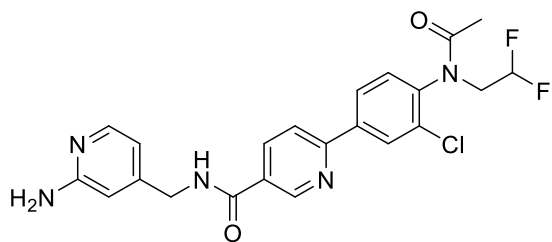
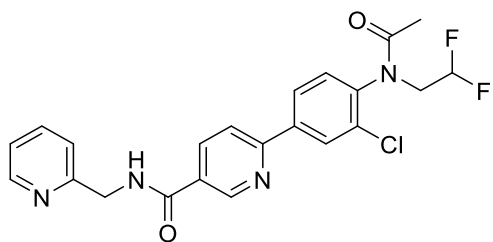
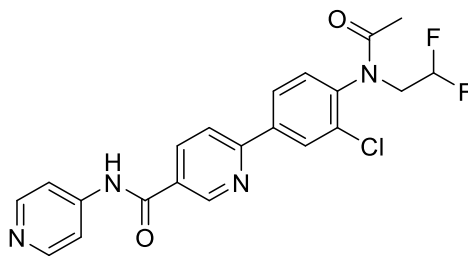


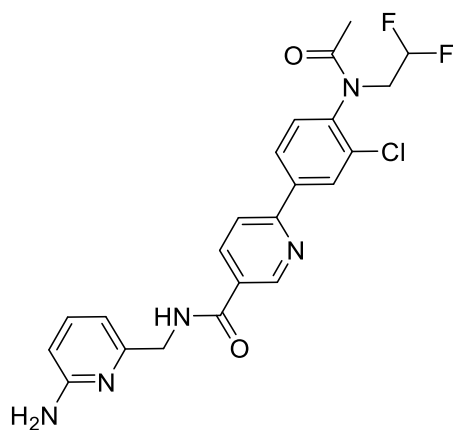
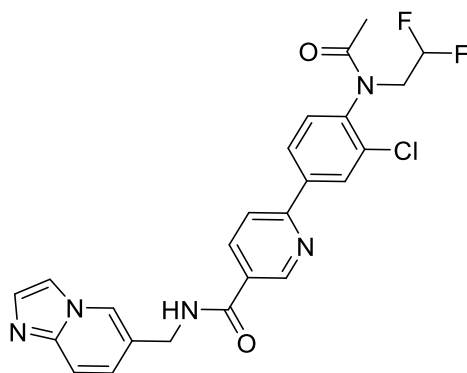
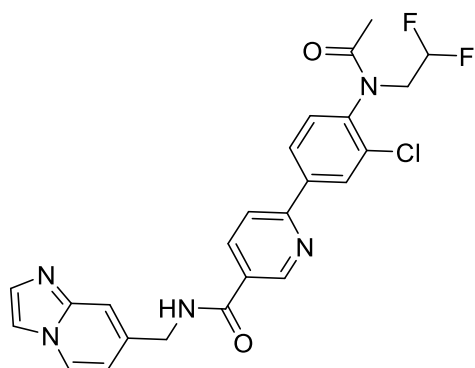
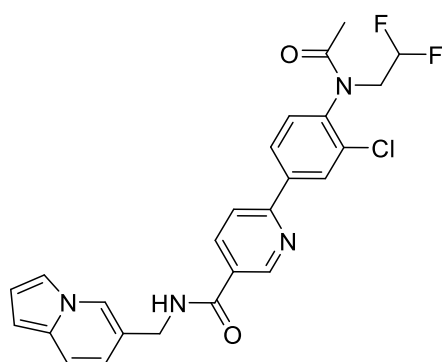
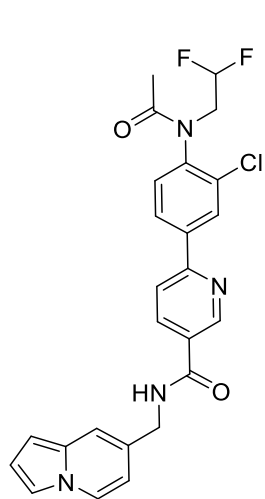
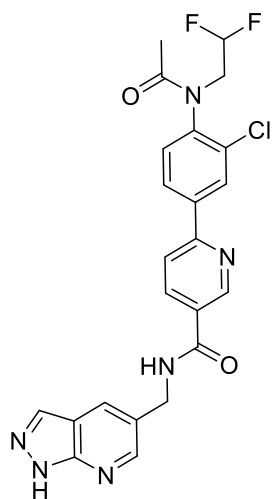
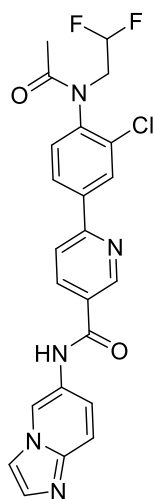
I-687,

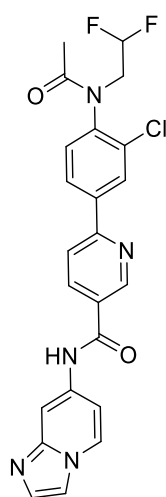
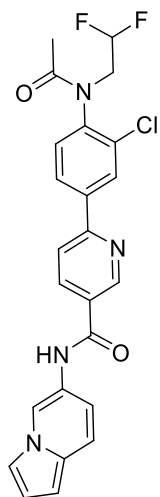
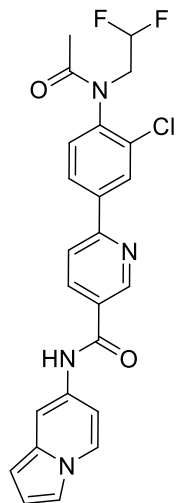
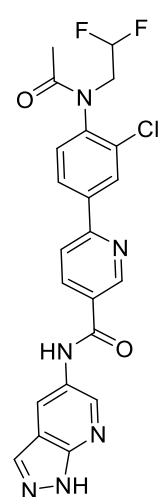
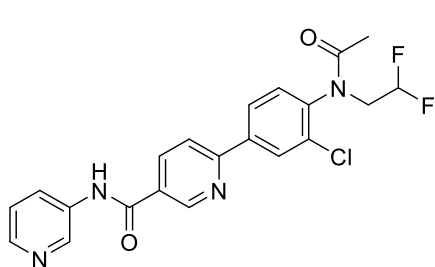
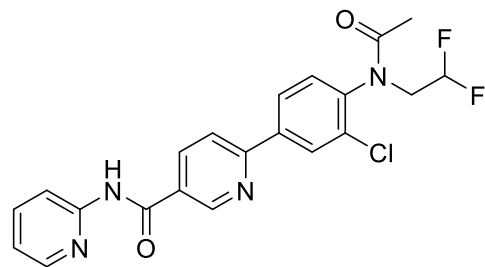
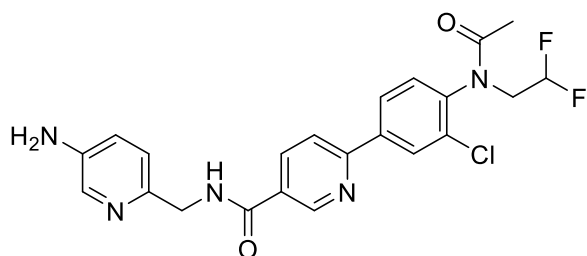
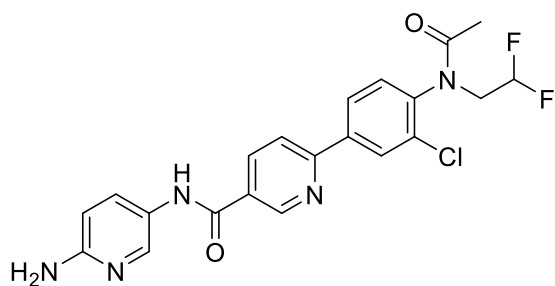
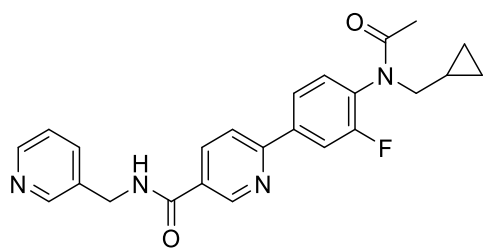
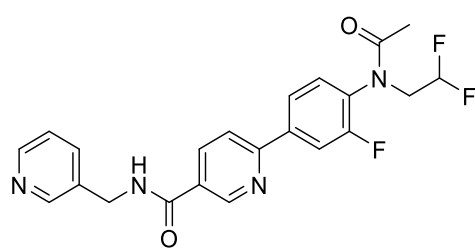
**I-690,****I-693,****I-T2135,****I-T2136,****I-T2157,****I-T2158,****I-T2159,****I-T2160,**

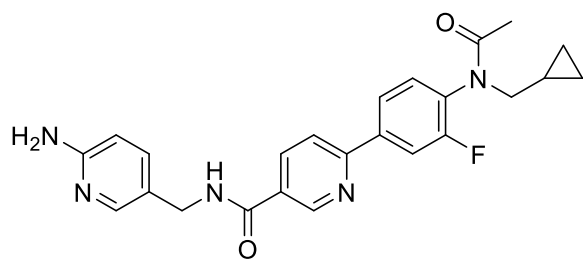
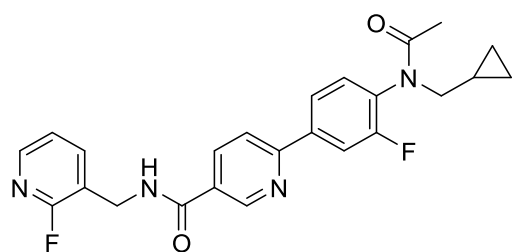
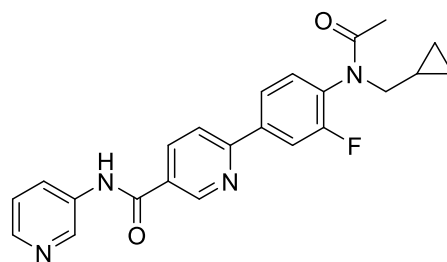
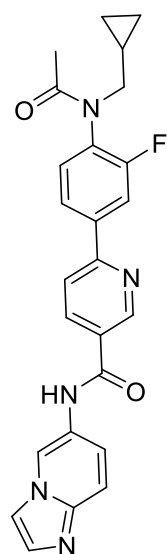
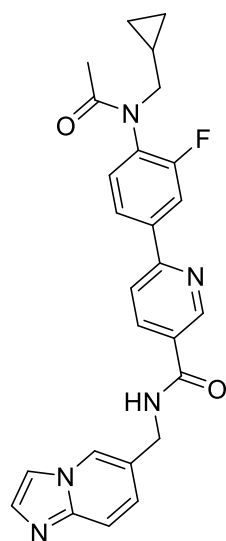
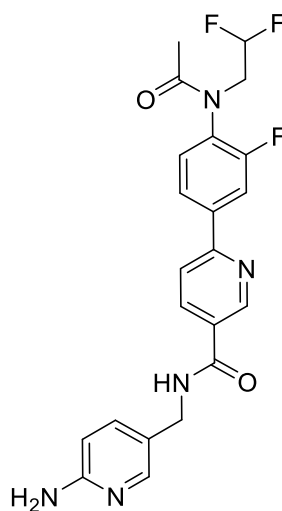
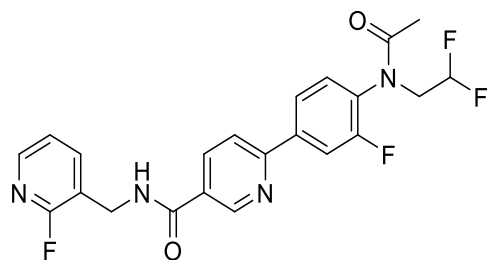
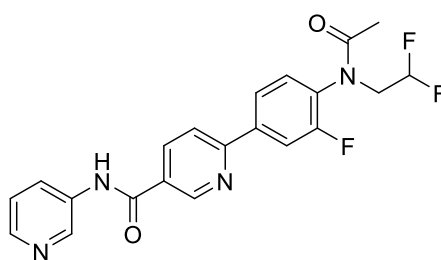
**I-696,****I-T2162,****I-T2163,****I-697,****I-T2165,****I-T2166,****I-T2167,****I-T2168,****I-T2169,****I-T2170,****I-T2171,****I-T2172,**

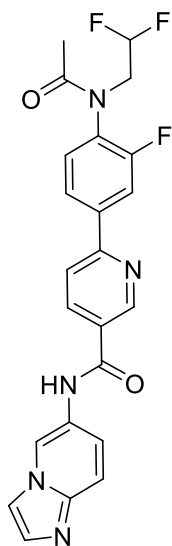
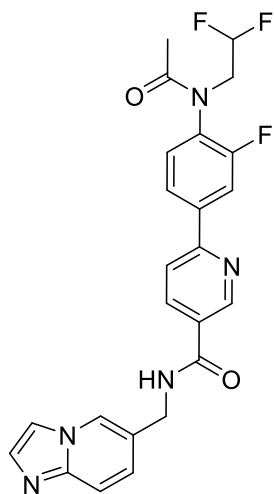
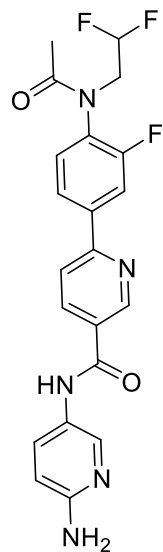
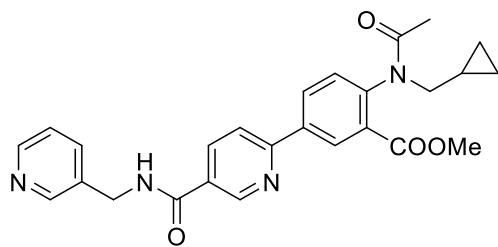
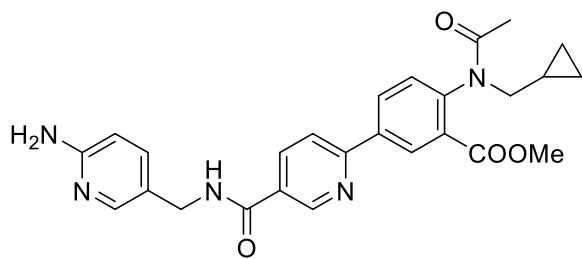
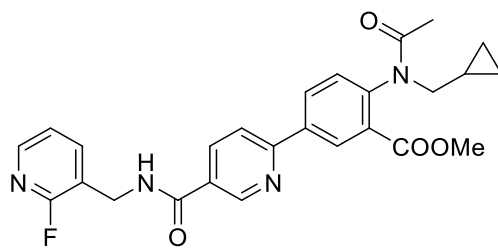
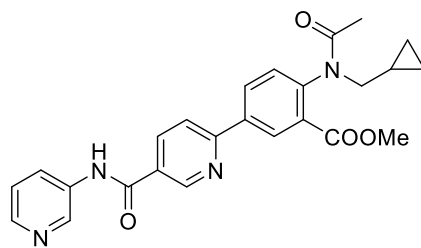


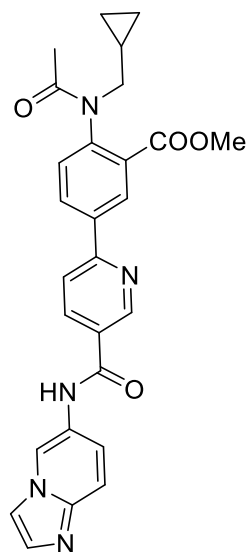
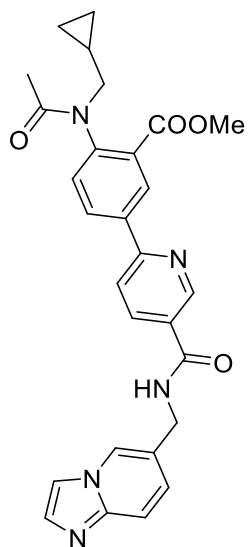
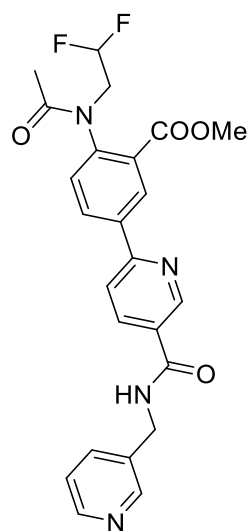
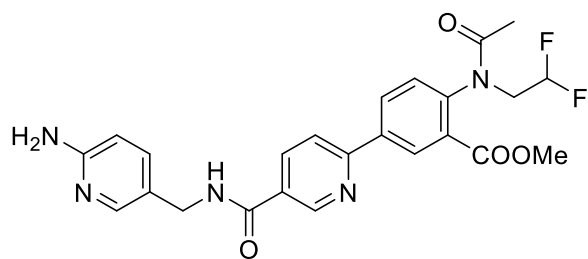
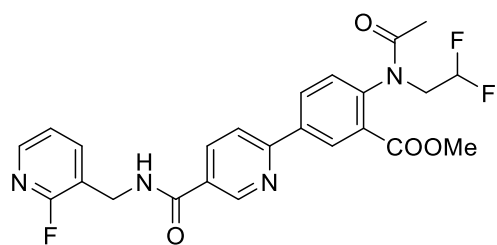
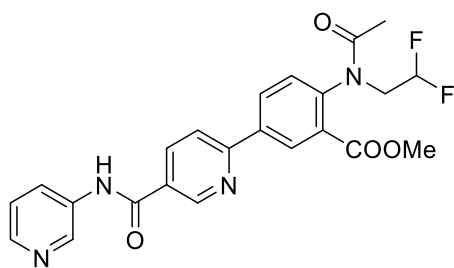
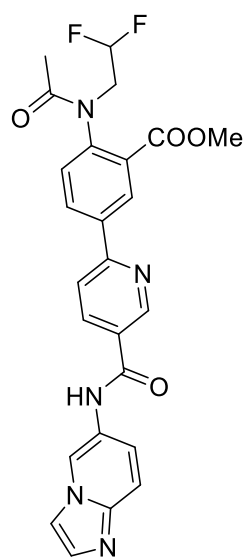
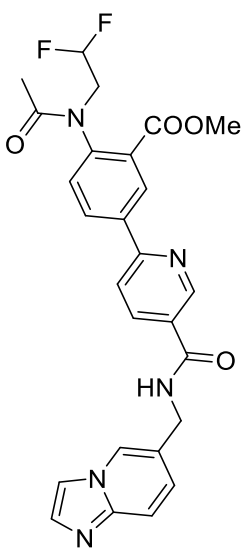
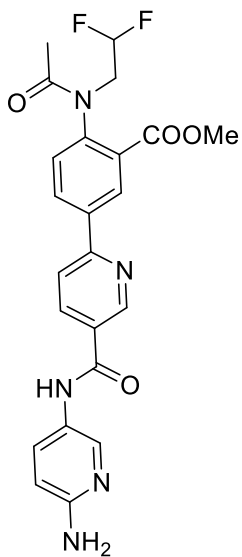
**I-T2182,****I-T2183,****I-T2184,****I-T2185,****I-T2186,****I-T2187,****I-T2188,****I-T2101,****I-T2102,****I-T2189,****I-T2190,**

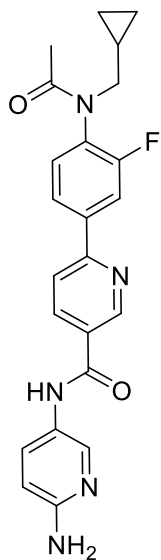
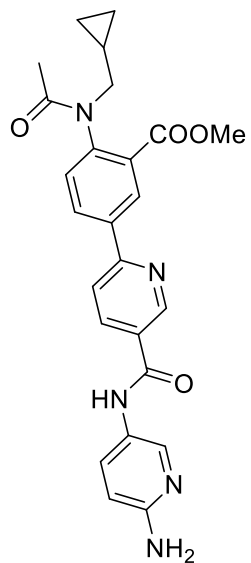
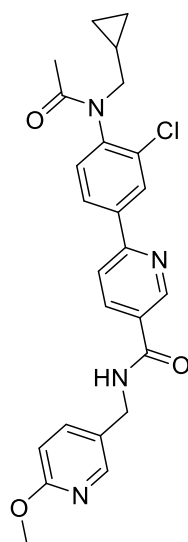
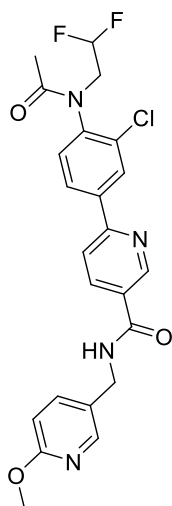
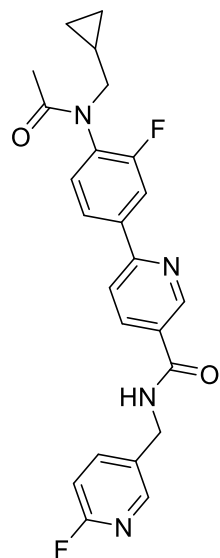
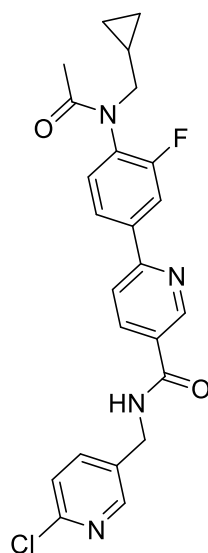
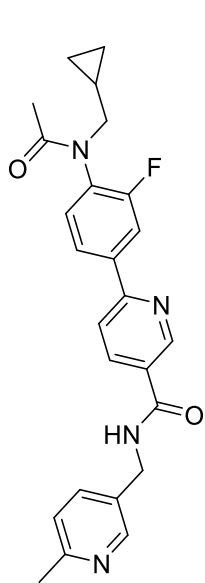
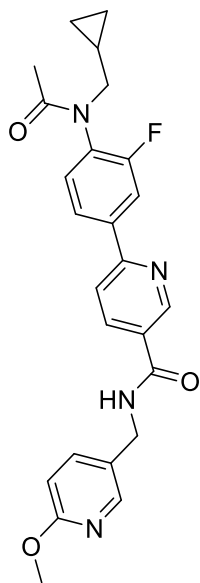
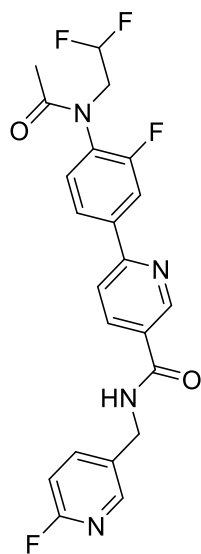
**I-T2191,****I-T2109,****I-T2192,****I-T2193,****I-T2194,****I-T2195,****I-T2196,**

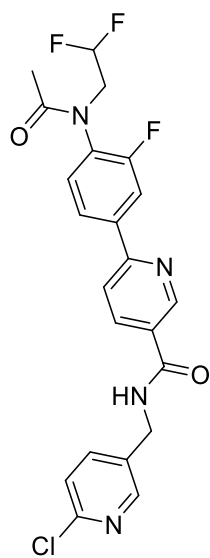
**I-T2197,****I-T2198,****I-T2199,****I-T2200,****I-T2231,****I-T2232,****I-T2235,****I-T2236,****I-T2120,****I-T2211,**

**I-T2206,****I-T2107,****I-T2208,****I-T2209,****I-T2210,****I-T2212,****I-T2213,****I-T2214,**

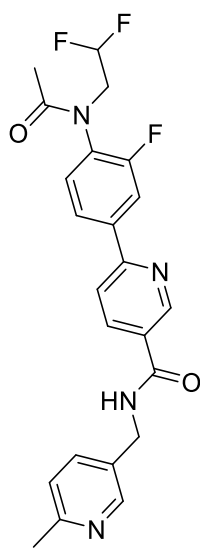
**I-T2215,****I-T2216,****I-T2237,****I-T2217,****I-T2218,****I-T2219,****I-T2220,**

**I-T2221,****I-T2222,****I-T2223,****I-T2224,****I-T2225,****I-T2226,****I-T2227,****I-T2228,****I-T2238,**

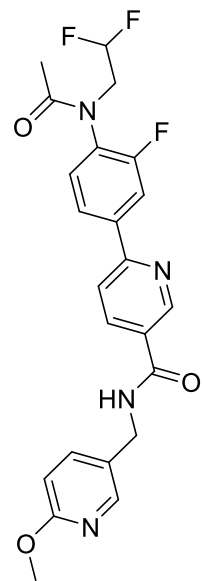
**I-T2239,****I-T2240,****I-T2241,****I-T2242,****I-T2243,****I-T2244,****I-T2245,****I-T2246,****I-T2247,**



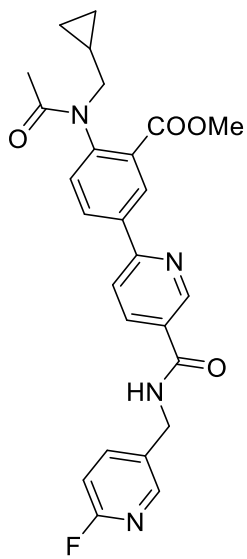
I-T2248,



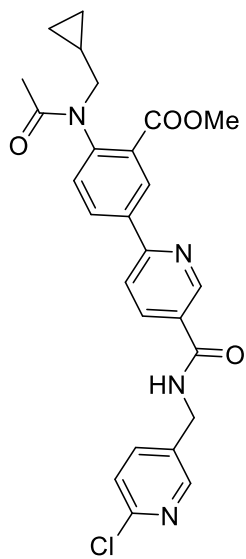
I-T2249,



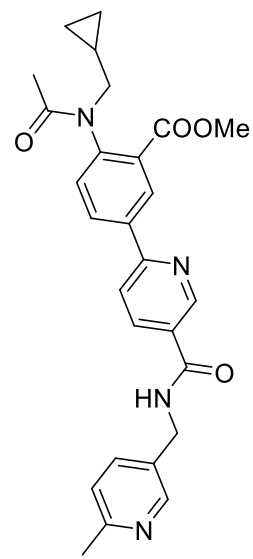
I-T2250,



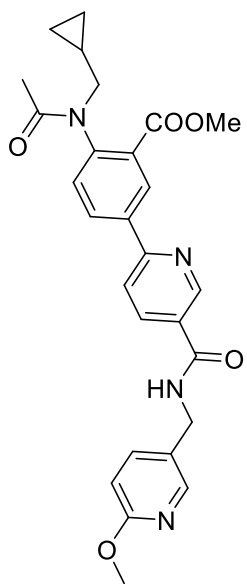
I-T2251,



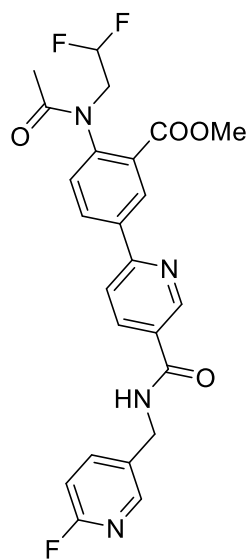
I-T2252,



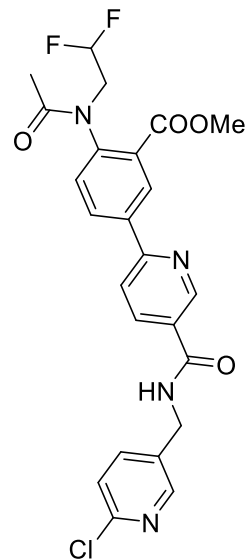
I-T2253,



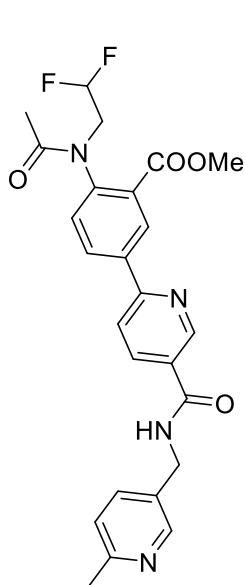
I-T2254,



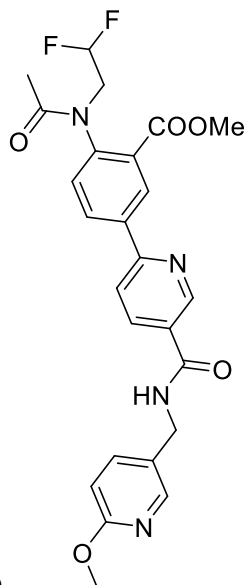
I-T2255,



I-T2256,



I-T2257, o



I-T2258, o una sal aceptable desde un punto de

vista farmacéutico, hidrato, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

- 5 **[0228]** En determinadas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: I-466, I-467, I-468, I-482, I-483, I-484, I-485, I-486, I-487, I-488, I-489, I-491, I-492, I-495, I-497, I-499, I-500, I-501, I-502, I-503, I-510, I-512, I-517, I-593, I-594, I-595, I-596, I-599, I-600, I-601, I-602, I-603, I-604, I-605, I-606, I-608, I-609, I-610, I-611, I-619, I-620, I-626, I-629, I-631, I-639, I-652, I-658, I-662, I-663, I-677, I-685, I-689, I-690, I-T2106, I-T2107, I-T2120, I-T2161, I-T2162, I-T2163, I-T2164, I-T2165, I-T2166, I-T2167, I-T2168, I-T2169, I-T2170, I-T2171, I-T2172, I-T2174, I-T2175, I-T2176, I-T2177, I-T2178, I-T2179, I-T2180, I-T2181, I-T2182, I-T2183, I-T2184, I-T2185, I-T2186, I-T2187, I-T2188, I-T2206, I-T2211, I-T2212, I-T2213, I-T2217, I-T2218, I-T2219, I-T2223, I-T2224, I-T2225, I-T2241, I-T2242, I-T2243, I-T2244, I-T2245, I-T2246, I-T2247, I-T2248, I-T2249, I-T2250, I-T2251, I-T2252, I-T2253, I-T2254, I-T2255, I-T2256, I-T2257, e I-T2258, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, hidrato, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

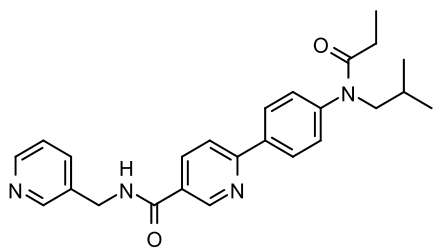
- 20 **[0229]** En determinadas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: I-674, I-676, I-679, I-681, I-683, I-684, I-687, I-T2101, I-T2102, I-T2109, I-T2135, I-T2136, I-T2139, I-T2157, I-T2158, I-T2159, I-T2160, I-T2173, I-T2189, I-T2190, I-T2191, I-T2192, I-T2193, I-T2194, I-T2195, I-T2196, I-T2197, I-T2198, I-T2199, I-T2200, I-T2208, I-T2209, I-T2210, I-T2214, I-T2215, I-T2216, I-T2220, I-T2221, I-T2222, I-T2226, I-T2227, I-T2228, I-

T2229, I-T2230, I-T2231, I-T2232, I-T2233, I-T2234, I-T2235, I-T2236, I-T2237, I-T2238, I-T2239, e I-T2240, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos, o profármaco de este.

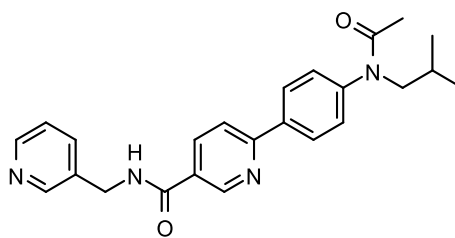
[0230] En determinadas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

5 I-403, I-404, I-412, I-453, I-468, I-495, I-594, I-595, I-596, I-599, I-600, I-601, I-602, I-603, I-604, I-606, I-609, I-610, I-611, I-619, I-620, I-626, I-652, I-662, I-677, I-679, I-681, I-683, I-685, I-689, I-690, I-696 e I-697, o sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, hidrato, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

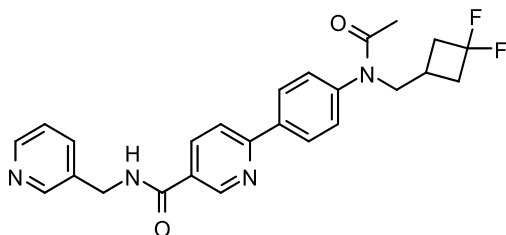
10 **[0231]** En determinadas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



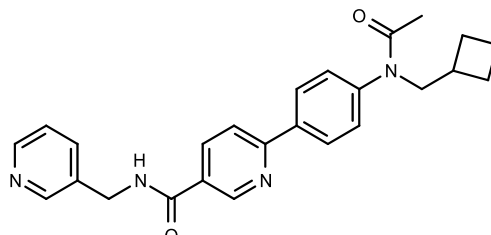
I-403,



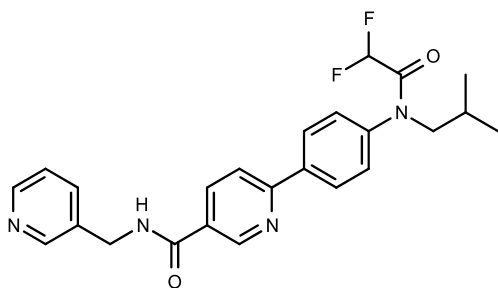
I-404,



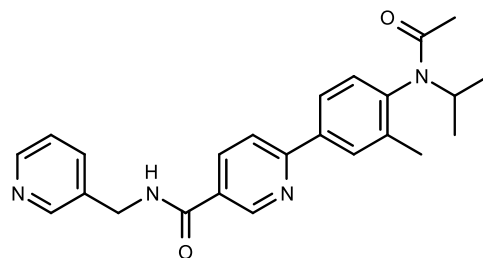
I-412,



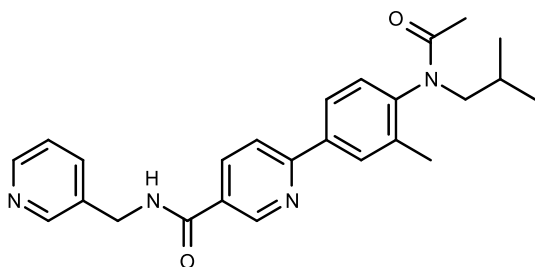
I-453,



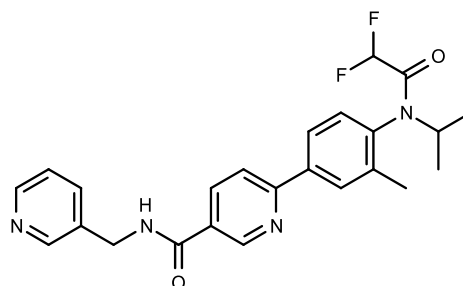
I-468,



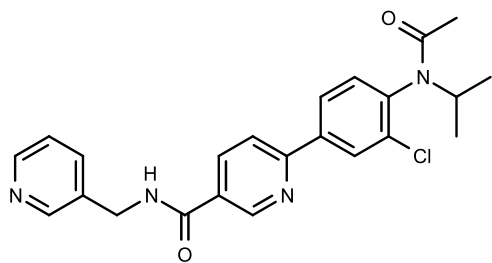
I-495,



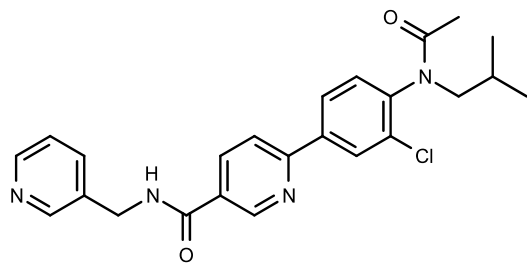
I-594,



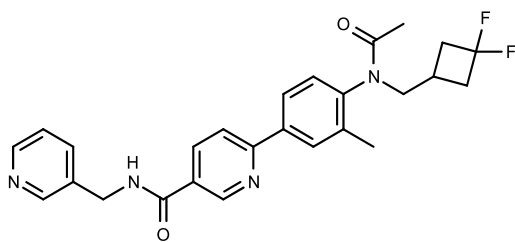
I-595,



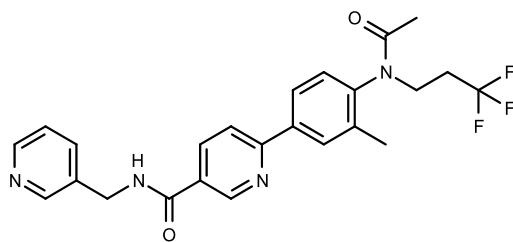
I-596,



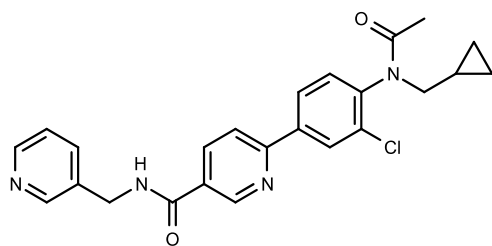
I-599,



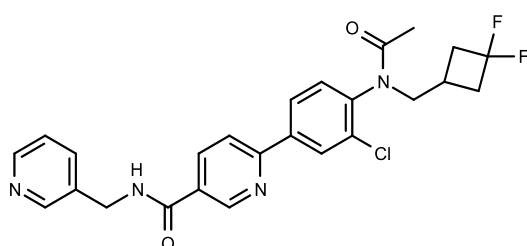
I-600,



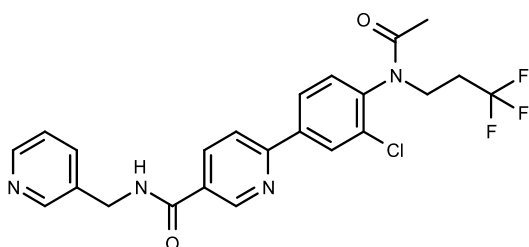
I-601,



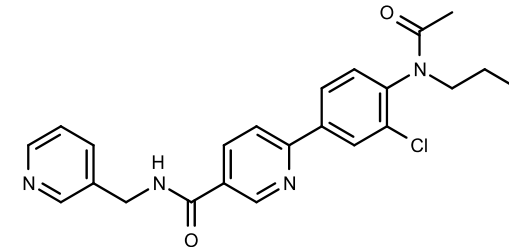
I-602,



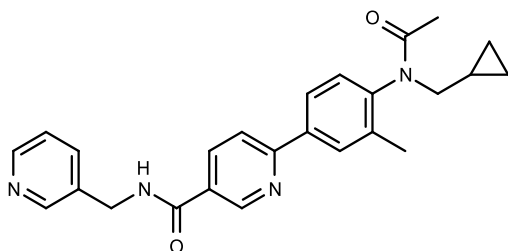
I-603,



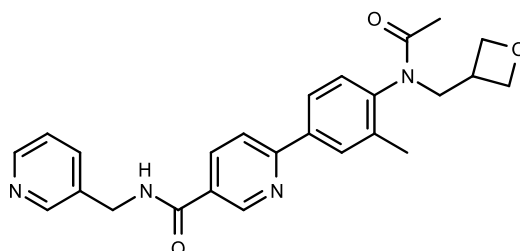
I-604,



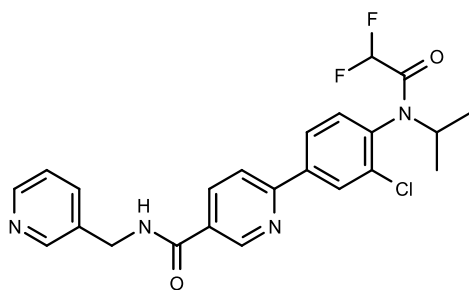
I-606,



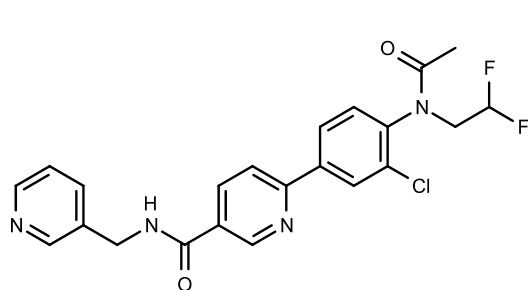
I-609,



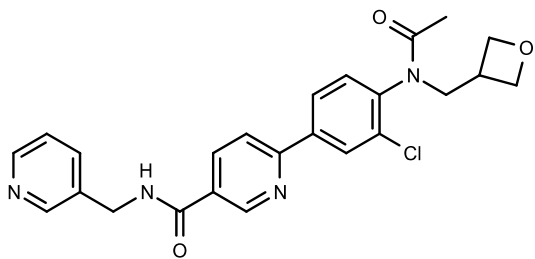
I-610,



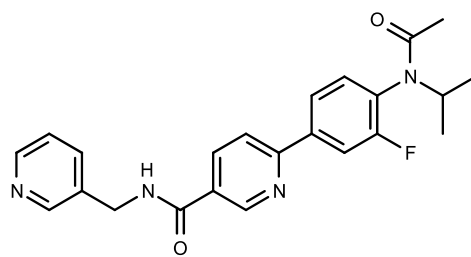
I-611,



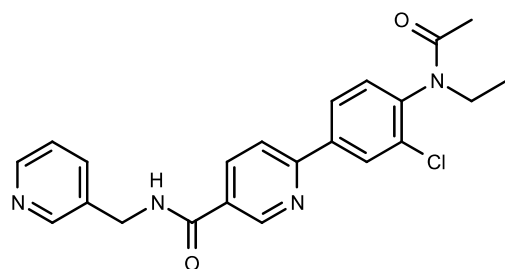
I-619,



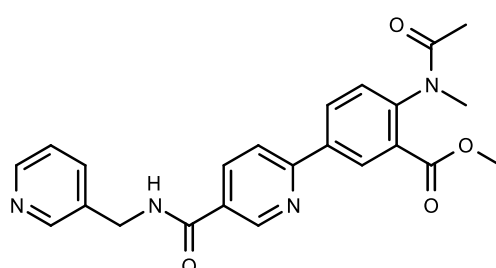
I-620,



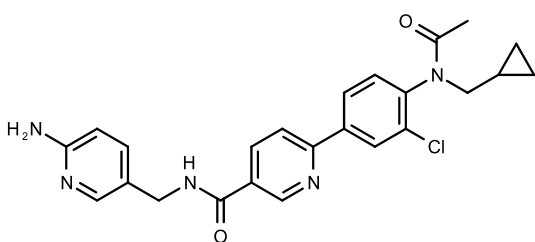
I-626,



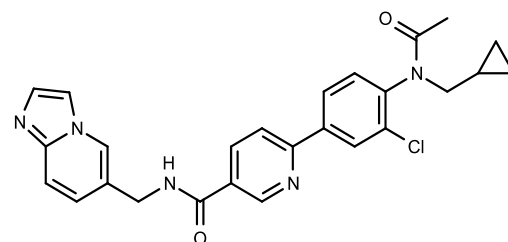
I-652,



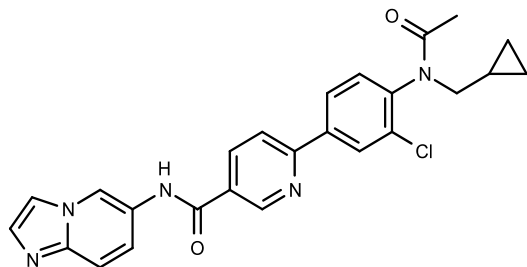
I-662,



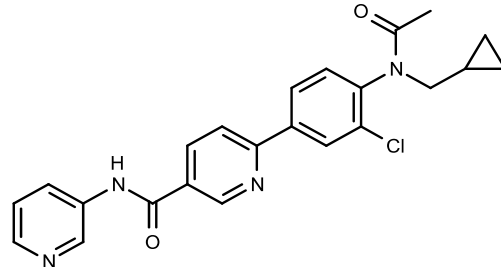
I-677,



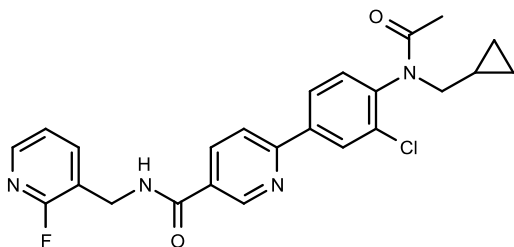
I-679,



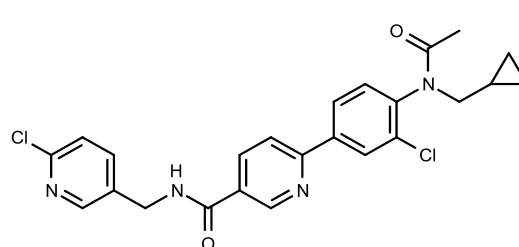
I-681,



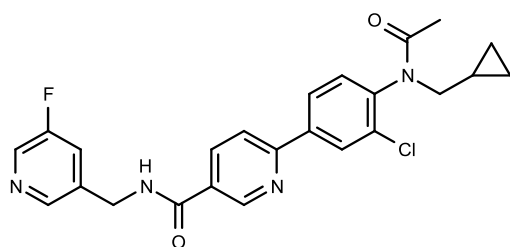
I-683,



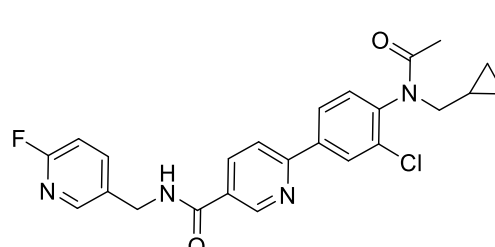
I-685,



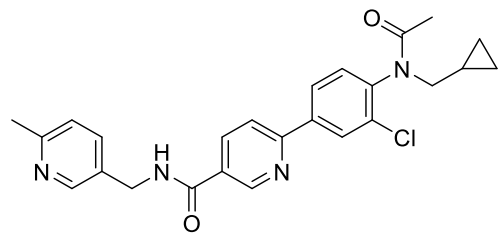
I-689,



I-690,



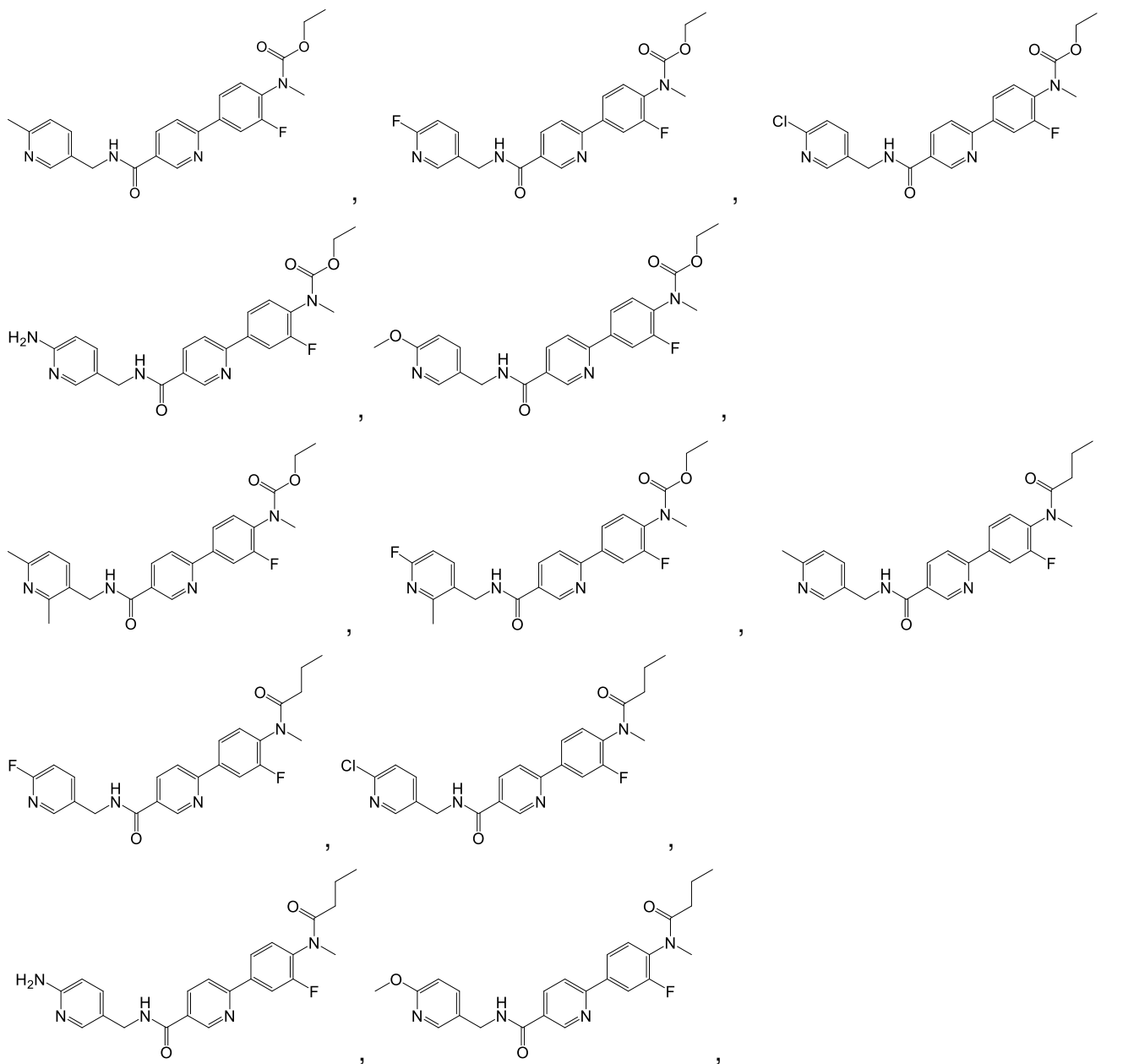
I-696

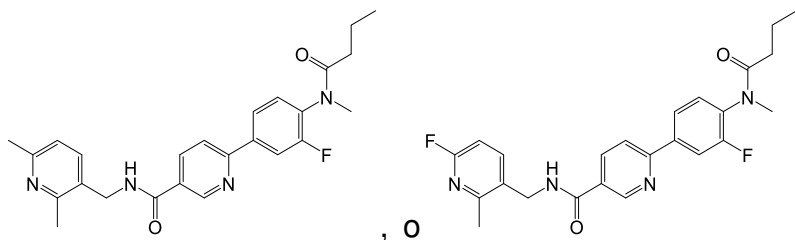


e I-697, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0232] En determinados aspectos, un compuesto con la fórmula (0) o (I) no tiene la fórmula:

5



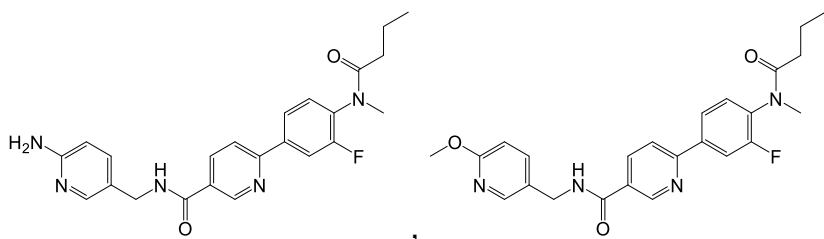
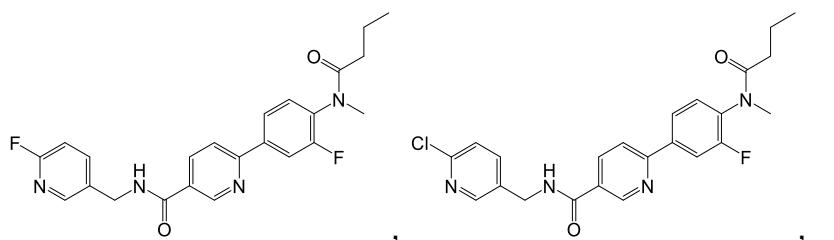
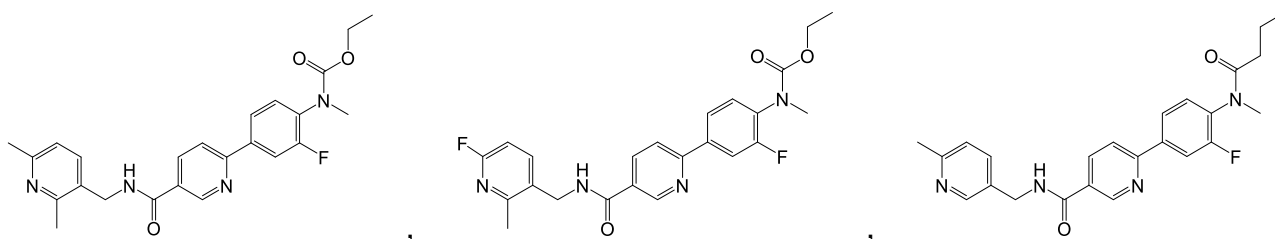
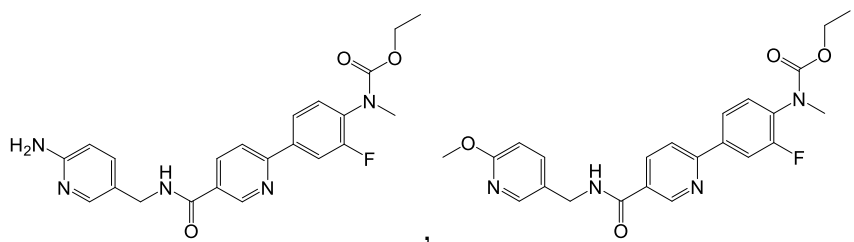
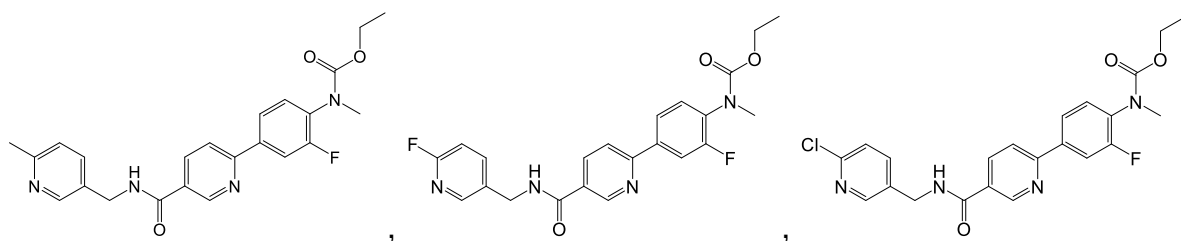


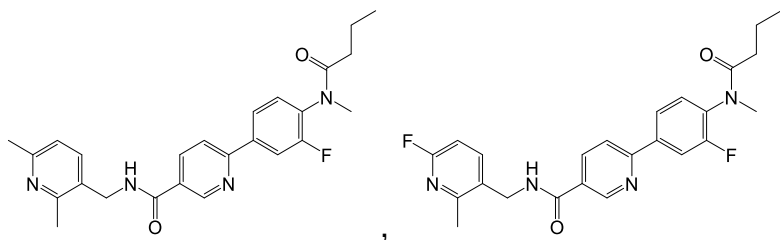
compuesto con la fórmula **(0)** o **(I)** no es un compuesto descrito en: solicitud internacional PCT

n.º PCT/US2019/030664, presentada el 3 de mayo de 2019, que se incorpora a la presente

mediante esta referencia. En determinados aspectos, un compuesto con la fórmula **(0)** o **(I)** no

5 tiene la fórmula:

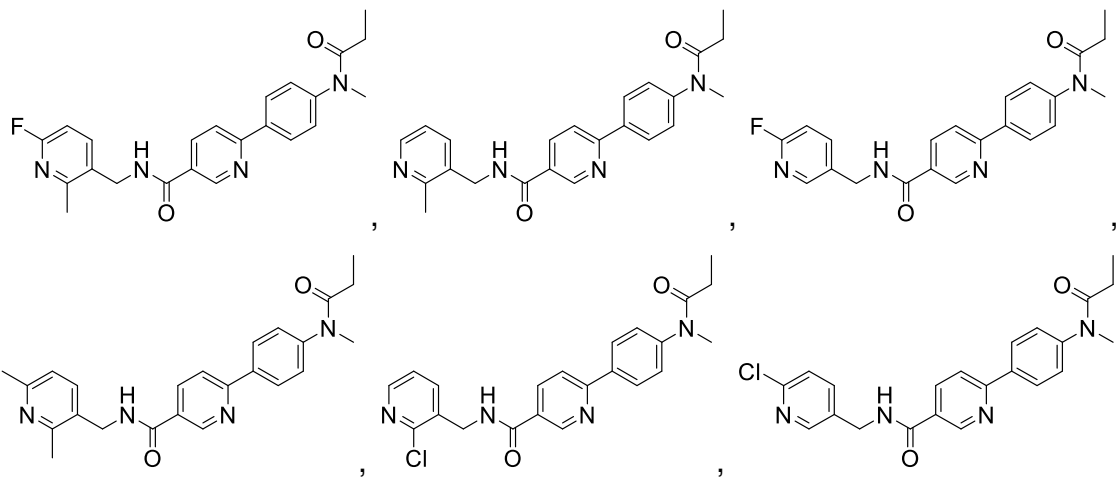




, o la solicitud internacional PCT n.º PCT/US2019/030664, presentada el 3 de mayo de 2019, que se incorpora en la presente memoria mediante esta referencia.

5 Compuestos adicionales

[0233] También se proporcionan en la presente memoria compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en:

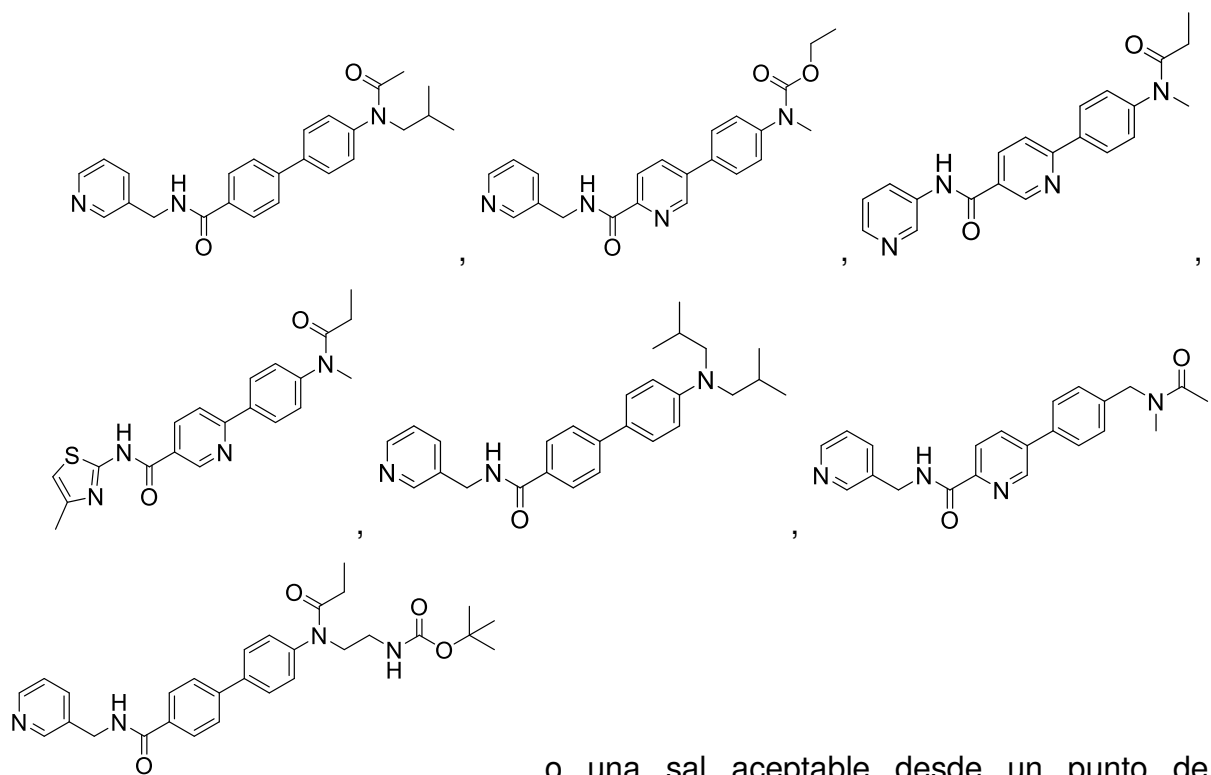


10

, y , una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, hidrato, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

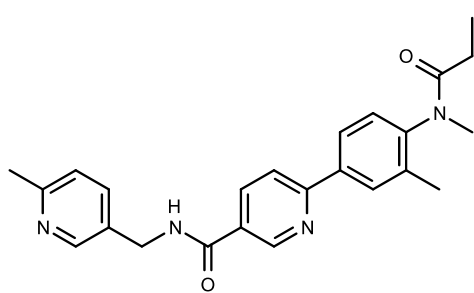
15

[0234] También se proporcionan en la presente memoria compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en:

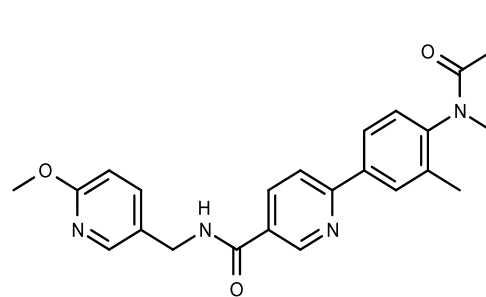


y , o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

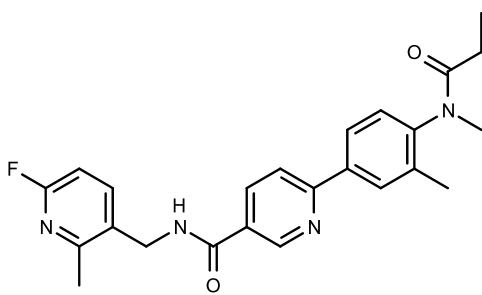
[0235] También se proporcionan en la presente memoria compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en:



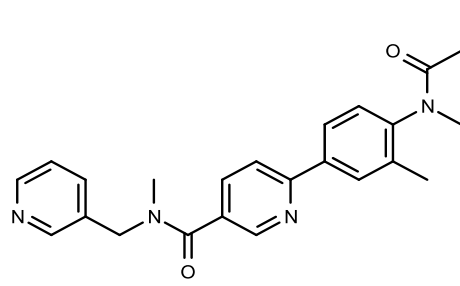
I-450,



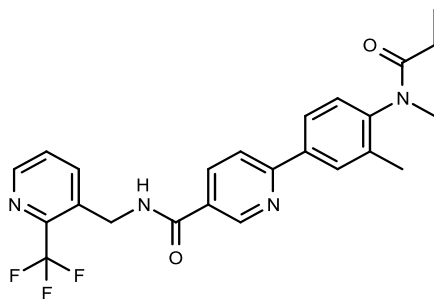
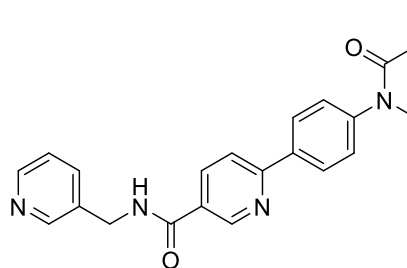
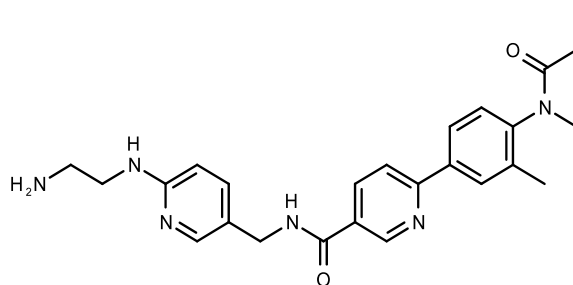
I-451,



I-452,



I-496,

**I-511,****I-331, y****I-527,** o una sal aceptable desde un punto de vista

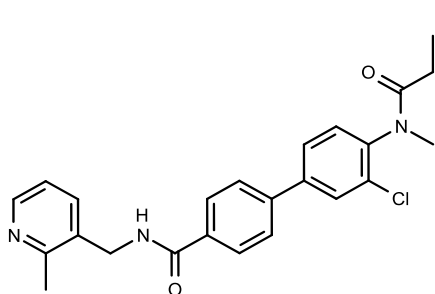
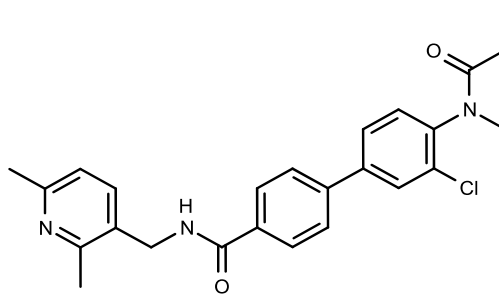
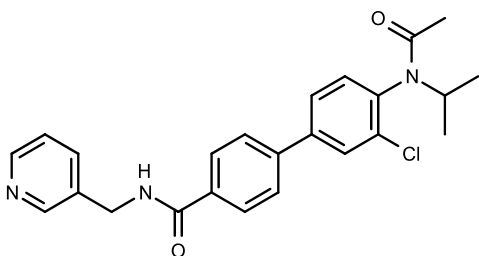
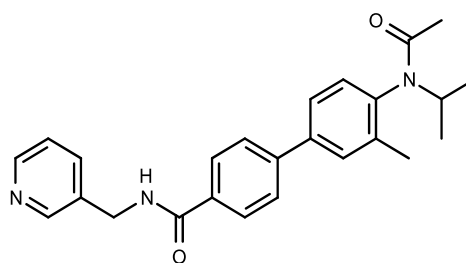
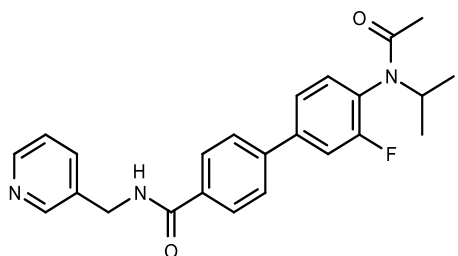
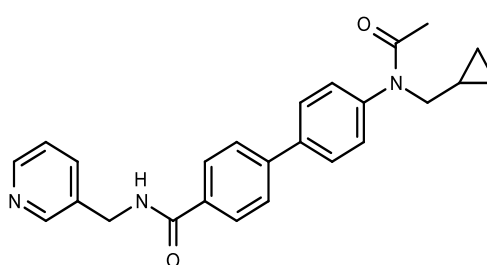
farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

- 5 **[0236]** En algunas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: I-481, I-597, I-624, I-630 e I-675 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

- 10 **[0237]** En determinadas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: I-331, I-496, I-511, I-450 e I-527 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

- 15 **[0238]** En determinadas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: I-331, I-402, I-597, I-624 e I-630, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0239] También se proporcionan en la presente memoria compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en:

**I-460,****I-481,****I-597,****I-624,****I-630, e****I-675, o una sal**

5 aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

Composiciones y kits

10 **[0240]** La presente descripción proporciona composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden un compuesto de la descripción (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I), cualquier compuesto descrito en la presente memoria o cualquier compuesto que aparezca en la sección titulada «Compuestos adicionales»), y un excipiente (por ejemplo, un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico). En determinadas modalidades, la composición es una composición farmacéutica. En determinadas modalidades, el excipiente es un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

15 **[0241]** La presente descripción también proporciona composiciones que comprenden además un agente farmacéutico adicional.

[0242] Las composiciones que se describen en la presente memoria se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica. En general, tales métodos preparatorios incluyen asociar un compuesto de la descripción descrita en la presente memoria con un

excipiente y pueden incluir uno o más agentes o ingredientes accesorios y luego, si es necesario y/o deseable, formar, y/o envasar el producto en una unidad monodosis o multidosis deseada. En determinadas modalidades, el agente es un agente farmacéutico.

5 **[0243]** En determinadas modalidades, el compuesto de la descripción se encuentra en forma de una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco.

10 **[0244]** Las composiciones se pueden preparar, envasar, y/o vender a granel, como monodosis, y/o como una pluralidad de monodosis. Una «dosis unitaria» es una cantidad discreta de la composición que comprende una cantidad predeterminada del agente. La cantidad del agente es generalmente igual a la dosis del agente que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosis, tal como la mitad o un tercio de dicha dosis.

15 **[0245]** Cantidades relativas del compuesto de la descripción, excipiente, agente, y/o cualquier ingrediente adicional en una composición descrita en la presente memoria variará, dependiendo de la identidad, tamaño, y/o afección del sujeto tratado y dependiendo además de la vía por la cual se va a administrar la composición. La composición puede comprender entre 0,1 % y 100 % (p/p) de agente.

20 **[0246]** Los excipientes e ingredientes auxiliares utilizados en la fabricación de las composiciones proporcionadas incluyen diluyentes inertes, dispersantes y/o agentes de granulación, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, desintegrantes, aglutinantes, conservantes, tamponantes, lubricantes, y/o aceites. En la composición también pueden estar presentes excipientes e ingredientes auxiliares, tales como manteca de cacao, lípidos PEGilados, fosfolípidos, ceras para supositorios, agentes colorantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

25 **[0247]** Los diluyentes de ejemplo incluyen carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, fosfato de hidrógeno de calcio, fosfato de sodio, lactosa, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, polvo azúcar y mezclas de estos.

30 **[0248]** Los agentes de granulación y/o dispersantes de ejemplo incluyen almidón de papa, almidón de maíz, almidón de tapioca, glicolato de almidón de sodio, arcillas, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos, agar, bentonita, celulosa y productos de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, carbonato de calcio, silicatos, carbonato de sodio, poli(vinilpirrolidona reticulada) (crospovidona), carboximetilalmidón de sodio (glicolato de almidón de sodio), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio reticulada

(croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetilcelulosa de calcio, silicato de magnesio y aluminio (Veegum), laurilsulfato de sodio, compuestos de amonio cuaternario y mezclas de estos.

- 5 **[0249]** Los ejemplos de agentes activos de superficie y/o emulsionantes incluyen emulsionantes naturales (por ejemplo, acacia, agar, ácido algínico, alginato de sodio, tragacanto, condruux, xantano, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, grasa de lana, colesterol, cera y lecitina), arcillas coloidales (por ejemplo, bentonita (silicato de aluminio) y Veegum (silicato de aluminio y magnesio), derivados de aminoácidos de cadena larga,
- 10 alcoholes de alto peso molecular (por ejemplo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol oleílico, monoestearato de triacetina, diestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo y monoestearato de propilenglicol, polivinilo alcohol), carbómeros (por ejemplo, carboxipolimetileno, ácido poliacrílico, polímero de ácido acrílico y polímero de carboxivinilo), carragenina, derivados celulósicos (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, celulosa en
- 15 polvo, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa), ésteres de ácido graso de sorbitán (por ejemplo, monolaurato de polioxietilensorbitán (Tween® 20), monoestearato de polioxietilensorbitán (Tween® 60), monooleato de sorbitán polioxietileno (Tween® 80), monopalmitato de sorbitán (Span® 40), monoestearato de sorbitán (Span® 60), triestearato de sorbitán (Span® 65), monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitán (Span®
- 20 80), ésteres de polioxietileno (por ejemplo, monoestearato de polioxietileno (Myrj® 45), aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, aceite de ricino polietoxilado, estearato de polioximetileno y Solutol®), ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (por ejemplo, Cremophor®), éteres de polioxietileno (por ejemplo, polioxietilen lauril éter (Brij® 30), poli(vinilpirrolidona), monolaurato de dietilenglicol, oleato de
- 25 trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, lauril sulfato de sodio, Pluronic® F-68, poloxámero P-188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato de sodio, y/o mezclas de estos.

- [0250]** Los ejemplos de agentes aglutinantes incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina, azúcares (por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina,
- 30 melaza, lactosa, lactitol, manitol, *etc.*), gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, goma arábiga, acacia, sodio alginato, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina,

acetato de celulosa, poli(vinilpirrolidona), silicato de aluminio y magnesio (Veegum®), y arabogalactano de alerce), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol, sales inorgánicas de calcio, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol, y/o mezclas de estos.

5 **[0251]** Los ejemplos de conservantes incluyen antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes antiprotozoarios, conservantes de alcohol, conservantes ácidos y otros conservantes. En determinadas modalidades, el conservante es un antioxidante. En otras modalidades, el conservante es un agente quelante.

10 **[0252]** Los ejemplos de antioxidantes incluyen alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de acorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y sulfito de sodio.

15 **[0253]** Los ejemplos de agentes quelantes incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sus sales e hidratos (por ejemplo, edetato de sodio, edetato disódico, edetato trisódico, edetato cálcico disódico, edetato dipotásico y similares), ácido cítrico y sales e hidratos de estos (por ejemplo, ácido cítrico monohidrato), ácido fumárico y sales e hidratos de este, ácido málico y sales e hidratos del mismo, ácido fosfórico y sales e hidratos de este, y ácido tartárico y sales e hidratos de este. Los ejemplos de conservantes antimicrobianos incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, 20 glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propileno glicol y timerosal.

[0254] Los conservantes antifúngicos de ejemplo incluyen butilparabeno, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio y ácido sórbico.

25 **[0255]** Los conservantes de alcohol de ejemplo incluyen etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato y alcohol feniletílico.

[0256] Los conservantes ácidos de ejemplo incluyen vitamina A, vitamina C, vitamina E, betacaroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido dehidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico y ácido fítico.

30 **[0257]** Otros conservantes incluyen tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, lauril sulfato de sodio (SLS), lauril éter sulfato de sodio (SLES), bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito de potasio, Glydant® Plus, fenonip®, metilparabeno,

Germall® 115, Germaben® II, Neolone®, Kathon® y Euxil®.

[0258] Los ejemplos de agentes tamponantes incluyen soluciones tampón de citrato, soluciones tampón de acetato, soluciones tampón de fosfato, cloruro amónico, carbonato cálcico, cloruro cálcico, citrato cálcico, glubionato cálcico, gluceptato cálcico, gluconato cálcico, ácido D-glucónico, glicerofosfato cálcico, lactato cálcico, ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato de calcio dibásico, ácido fosfórico, fosfato de calcio tribásico, fosfato de hidróxido de calcio, acetato de potasio, cloruro de potasio, gluconato de potasio, mezclas de potasio, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio monobásico, mezclas de fosfato de potasio, acetato de sodio, sodio bicarbonato, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, mezclas de fosfato de sodio, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico y mezclas de estos.

[0259] Los ejemplos de agentes lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behanato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, laurilsulfato de magnesio, laurilsulfato de sodio y mezclas estos.

[0260] Los ejemplos de aceites naturales incluyen almendra, semilla de albaricoque, aguacate, babasú, bergamota, semilla de corriente negra, borraja, cade, manzanilla, canola, alcaravea, caarnuba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, hígado de bacalao, café, maíz, semilla de algodón, emú, eucalipto, onagra, pescado, linaza, geraniol, calabaza, semilla de uva, avellana, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, nuez de kukui, lavandín, lavanda, limón, litsea cubeba, nuez de macademia, malva, semilla de mango, semilla de espuma de pradera, visón, nuez moscada, aceituna, naranja, reloj anaranjado, palma, palmiste, pepita de melocotón, maní, semilla de amapola, semilla de calabaza, colza, salvado de arroz, romero, cártamo, sándalo, sasquana, ajedrea, espinillo amarillo, sésamo, manteca de karité, silicona, soja, girasol, árbol de té, cardo, tsubaki, vetiver, nuez y germen de trigo. Los ejemplos de aceites sintéticos incluyen estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol oleílico, aceite de silicona y mezclas de estos.

[0261] En determinadas modalidades, las composiciones comprenden además un agente y son útiles para administrar dicho agente (por ejemplo, a un sujeto, tejido, muestra biológica o célula). En determinadas modalidades, las composiciones son composiciones farmacéuticas que son útiles para tratar una enfermedad en un sujeto que lo necesite. En determinadas

modalidades, la enfermedad es cáncer. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer de colon o cáncer rectal). En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer gástrico. En determinadas modalidades, el cáncer es tumor del estroma gastrointestinal. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario (por ejemplo, adenocarcinoma de ovario). En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células pequeñas). En determinadas modalidades, el cáncer es un cáncer pulmonar no microcítico. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de mama. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de páncreas (por ejemplo, carcinoma de páncreas o adenocarcinoma de páncreas). En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata). En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de testículo. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de hígado. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de endometrio (por ejemplo, cáncer de útero). En determinadas modalidades, el cáncer es un linfoma, tal como un linfoma no Hodgkin (por ejemplo, un linfoma no Hodgkin de linfocitos B).

En determinadas modalidades, el cáncer es un linfoma de linfocitos B (por ejemplo, linfoma de linfocitos B de Burkitt, linfoma de linfocitos B grandes). En determinadas modalidades, el cáncer es linfoma de linfocitos T. En determinadas modalidades, el cáncer es un linfoma de Burkitt (por ejemplo, linfoma de linfocitos B de Burkitt). En determinadas modalidades, el cáncer es linfoma inmunoblástico de células grandes. En determinadas modalidades, el cáncer es leucemia. En determinadas modalidades, el cáncer es leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA) (también conocida como leucemia mieloide aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda, leucemia mielocítica aguda y leucemia no linfocítica aguda), leucemia linfocítica crónica (LLC) o leucemia mielógena crónica (LMC) (también conocida como leucemia mieloide crónica). En determinadas modalidades, el cáncer es LMA. En algunas modalidades, el cáncer es un subtipo de LMA que se selecciona de leucemia mieloblástica aguda indiferenciada (M0), leucemia mieloblástica aguda con maduración mínima (M1), leucemia mieloblástica aguda con maduración (M2), leucemia promielocítica aguda (APL) (M3), leucemia mielomonocítica aguda (M4), leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia (M4 eos), leucemia monocítica aguda (M5), leucemia eritroide aguda (M6) y leucemia megacarioblástica aguda (M7). En determinadas modalidades, el cáncer es leucemia monocítica aguda o leucemia linfocítica aguda (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda de linfocitos B). En determinadas modalidades, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda (por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B o leucemia

linfoblástica aguda de linfocitos T). En determinadas modalidades, el cáncer es mieloma múltiple (por ejemplo, mieloma de linfocitos B).

[0262] Una composición, como se describe en la presente memoria, se puede administrar en combinación con uno o más agentes adicionales. En determinadas modalidades, los agentes son moléculas orgánicas. En determinadas modalidades, los agentes son moléculas inorgánicas. En determinadas modalidades, los agentes son agentes de direccionamiento. En determinadas modalidades, los agentes son compuestos químicos marcados isotópicamente. En determinadas modalidades, los agentes son agentes útiles en el bioprocesamiento. En determinadas modalidades, los agentes son agentes farmacéuticos (por ejemplo, agentes activos desde un punto de vista terapéutico y/o profiláctico). Los agentes farmacéuticos incluyen agentes activos desde un punto de vista terapéutico. Los agentes farmacéuticos también incluyen agentes activos desde un punto de vista profiláctico. Los agentes farmacéuticos incluyen moléculas orgánicas pequeñas como compuestos de fármacos (por ejemplo, compuestos aprobados para uso humano o veterinario por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. 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 sintéticas, moléculas pequeñas unidas a proteínas, glicoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, polinucleótidos, lípidos, hormonas, vitaminas, vacunas, agentes inmunológicos y células.

[0263] En determinadas modalidades, el compuesto de la descripción que se describe en la presente memoria se proporciona en una cantidad eficaz en la composición. En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico. En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite. En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para inhibir la vía de señalización requerida para la metástasis en un sujeto o célula.

[0264] En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para inhibir la actividad de NAMPT en al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, o al menos aproximadamente el 98 %. En determinadas

modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para inhibir la actividad de NAMPT en no más del 10 %, no más del 20 %, no más del 30 %, no más del 40 %, no más del 50 %, no más del 60 %, no más del 70 %, no más del 80 %, no más del 90 %, no más del 95 %, o no más del 98 %. En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para inhibir la actividad de NAMPT en un intervalo entre un porcentaje descrito en este párrafo y otro porcentaje descrito en este párrafo, inclusive.

[0265] En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para aumentar la actividad de NAMPT en al menos el 5 %, al menos 10 %, al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 %, al menos 99,1 %, al menos el 99,5 %, al menos el 99,9 %, al menos el 99,99 %, o al menos el 99,999 % de un nivel inicial, que puede ser, por ejemplo, un nivel de referencia de la actividad enzimática. En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para aumentar la actividad de NAMPT en no más del 10 %, no más del 20 %, no más del 30 %, no más del 40 %, no más del 50 %, no más del 60 %, no más del 70 %, no más del 80 %, no más del 90 %, no más del 95 %, no más del 98 %, o no más del 99,9 %. En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para aumentar la actividad de NAMPT en un intervalo entre un porcentaje descrito en este párrafo y otro porcentaje descrito en este párrafo, inclusive.

[0266] En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para inhibir la señalización de la NAMPT en al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, o al menos aproximadamente el 98 %. En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para inhibir la señalización de la NAMPT en no más del 10 %, no más del 20 %, no más del 30 %, no más del 40 %, no más del 50 %, no más del 60 %, no más del 70 %, no más del 80 %, no más del 90 %, no más del 95 %, o no más del 98 %. En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para inhibir la señalización de la NAMPT en un intervalo entre un porcentaje descrito en este párrafo y otro porcentaje descrito en este párrafo, inclusive.

[0267] En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para aumentar la señalización de la NAMPT en al menos el 5 %, al menos 10 %, al menos el 20 %, al menos

el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 %, al menos 99,1 %, al menos el 99,5 %, al menos el 99,9 %, al menos el 99,99 %, o al menos el 99,999 % de un nivel inicial, que puede ser, por ejemplo, un nivel de referencia de la actividad enzimática. En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para aumentar la señalización de la NAMPT en no más del 10 %, no más del 20 %, no más del 30 %, no más del 40 %, no más del 50 %, no más del 60 %, no más del 70 %, no más del 80 %, no más del 90 %, no más del 95 %, no más del 98 % o no más del 99,9 %. En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para aumentar la señalización de la NAMPT en un intervalo entre un porcentaje descrito en este párrafo y otro porcentaje descrito en este párrafo, inclusive.

[0268] En determinadas modalidades, la célula se encuentra *in vitro*. En determinadas modalidades, la célula se encuentra *ex vivo*. En determinadas modalidades, la célula se encuentra *in vivo*.

[0269] Las composiciones pueden formularse en formas de dosificación líquidas para la administración oral y parenteral e incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires aceptables desde un punto de vista farmacéutico. Además de los agentes, las formas de dosificación líquidas pueden comprender diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo, aceite de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de estos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes. En determinadas modalidades para la administración parenteral, las composiciones que se describen en la presente memoria se mezclan con agentes solubilizantes tales como Cremophor®, alcoholes, aceites, aceites modificados, glicoles, polisorbatos, ciclodextrinas, polímeros y mezclas de estos.

[0270] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación

inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable desde un punto de vista parenteral, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer, la USP y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

[0271] Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o al incorporar agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

[0272] Para prolongar el efecto de un compuesto de la descripción, a menudo es deseable retardar la absorción del compuesto por inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral puede lograrse disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso.

[0273] Las composiciones para la administración rectal o vaginal son típicamente supositorios que se pueden preparar mezclando las composiciones que se describen en la presente memoria con excipientes o portadores no irritantes adecuados, como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto de la descripción.

[0274] Las composiciones se pueden formular en formas de dosificación sólidas para la administración oral que incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto de la descripción se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte aceptable desde un punto de vista farmacéutico, como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o (a) rellenos o diluyentes como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, (c) humectantes como glicerol, (d) agentes disgregantes como agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido

algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, (e) agentes retardadores de la solución como parafina, (f) aceleradores de absorción como compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (h) absorbentes como caolín y arcilla de bentonita, y (i) lubricantes como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de estos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede incluir un agente tamponador.

[0275] Se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos que se conocen bien en la técnica de la farmacología. Opcionalmente pueden comprender agentes opacificantes y pueden ser de una composición que liberen el compuesto de la descripción solamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones encapsulantes que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

[0276] El compuesto de la descripción puede estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos que se conocen bien en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas sólidas de dosificación, el compuesto de la descripción se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros auxiliares para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación puede incluir un agente tamponador. Opcionalmente pueden comprender agentes opacificantes y pueden ser de una composición que liberen el compuesto de la descripción solamente, o preferentemente,

en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de agentes encapsulantes que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

- 5 **[0277]** Las formas de dosificación para la administración tópica y/o transdérmica de una composición descrita en la presente memoria puede incluir ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes y/o parches. Generalmente, el compuesto de la descripción se mezcla en condiciones estériles con un portador o excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico y/o cualquier conservante necesario y/o tampones según sea necesario.
- 10 **[0278]** Los dispositivos adecuados para usar en la administración de composiciones intradérmicas que se describen en la presente memoria incluyen dispositivos de agujas cortas. Las composiciones intradérmicas se pueden administrar mediante dispositivos que limitan la longitud de penetración efectiva de una aguja en la piel. De forma alternativa o adicional, se pueden usar jeringas convencionales en el método clásico de administración intradérmica de
- 15 mantoux. Dispositivos de inyección a chorro que suministran formulaciones líquidas a la dermis a través de un inyector de chorro de líquido y/o a través de una aguja que perfora el estrato córneo y produce un chorro que llega a la dermis son adecuados. Son adecuados los dispositivos de administración de polvo/partículas balísticos que utilizan gas comprimido para acelerar el polímero en forma de polvo a través de las capas exteriores de la piel hasta la
- 20 dermis.
- [0279]** Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen líquido y/o preparaciones semilíquidas como linimentos, lociones, aceite en agua y/o emulsiones de agua en aceite como cremas, pomadas, y/o pastas, y/o soluciones y/o suspensiones. Las formulaciones administrables por vía tópica pueden, por ejemplo, comprender desde
- 25 aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 100 % (p/p) del compuesto de la descripción, aunque la concentración del compuesto de la descripción puede ser tan alta como el límite de solubilidad del compuesto de la descripción en el disolvente. Las formulaciones para la administración tópica pueden comprender además uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en la presente memoria.
- 30 **[0280]** Una composición descrita en la presente memoria se puede preparar, envasar, y/o vender en una formulación adecuada para la administración pulmonar a través de la cavidad bucal. Tal formulación puede comprender partículas secas que comprenden el compuesto de la descripción. Tales composiciones están convenientemente en forma de polvos secos para

su administración mediante el uso de un dispositivo que comprende un depósito de polvo seco al que se puede dirigir una corriente de propulsor para dispersar el polvo y/o utilizar un recipiente dispensador de disolvente/polvos autopropulsados tal como un dispositivo que comprende el agente disuelto y/o suspendido en un propulsor de bajo punto de ebullición en un recipiente sellado. Las composiciones de polvo seco pueden incluir un diluyente de polvo fino sólido tal como azúcar y se proporcionan convenientemente en forma de dosis unitaria.

[0281] Los propulsores de bajo punto de ebullición generalmente incluyen propulsores líquidos que tienen un punto de ebullición inferior a 65 °F a presión atmosférica. Generalmente, el propulsor puede constituir del 50 al 99,9 % (p/p) de la composición, y el compuesto de la descripción puede constituir del 0,1 al 100 % (p/p) de la composición. El propulsor puede comprender además ingredientes adicionales, como un tensioactivo no iónico líquido y/o aniónico sólido y/o un diluyente sólido.

[0282] Las composiciones que se describen en la presente memoria formuladas para la administración pulmonar pueden proporcionar el compuesto de la descripción en forma de gotitas de una solución y/o suspensión. Estas formulaciones se pueden preparar, envasar, y/o vender como soluciones y/o suspensiones alcohólicas acuosas y/o diluidas, opcionalmente estériles, que comprenden el compuesto de la descripción, y pueden administrarse convenientemente mediante el uso de cualquier nebulización y/o dispositivo de atomización. Dichas formulaciones pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales que incluyen un agente saborizante como la sacarina sódica, un aceite volátil, un agente tampón, un agente tensioactivo, y/o un conservante tal como metilhidroxibenzoato.

[0283] Las formulaciones que se describen en la presente memoria como útiles para la administración pulmonar son útiles para la administración intranasal de una composición farmacéutica descrita en la presente memoria. Otra formulación adecuada para la administración intranasal es un polvo grueso que comprende el compuesto de la descripción. Dicha formulación se administra por inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente del polvo que se mantiene cerca de las fosas nasales.

[0284] Las formulaciones para la administración nasal pueden, por ejemplo, comprender desde aproximadamente un 0,1 % (p/p) hasta el 100 % (p/p) del compuesto de la descripción, y puede comprender uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en la presente memoria. Una composición farmacéutica descrita en la presente memoria se puede preparar, envasar y/o vender en una formulación adecuada para la administración por vía oral. Tales formulaciones pueden, por ejemplo, estar en forma de comprimidos y/o pastillas fabricadas

con métodos convencionales y pueden contener, por ejemplo, del 0,1 al 20 % (p/p) de agente, tal equilibrio comprende una composición degradable y/o que puede disolverse y, opcionalmente, uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en la presente memoria. Alternativamente, las formulaciones para la administración bucal pueden comprender un polvo y/o un aerosol y/o solución atomizada y/o suspensión que comprende el compuesto de la descripción.

[0285] Una composición descrita en la presente memoria se puede preparar, envasar y/o vender en una formulación adecuada para la administración oftálmica. Dichas formulaciones pueden, por ejemplo, estar en forma de gotas para los ojos que incluyen, por ejemplo, un 0,1-100 % (p/p) de solución y/o suspensión del compuesto de la descripción en un portador o excipiente líquido acuoso u oleoso. Tales gotas pueden comprender además agentes tampón, sales, y/o uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en la presente memoria. Otras formulaciones administrables oftálmicamente que son útiles incluyen aquellas que comprenden el compuesto de la descripción en forma microcristalina y/o en una preparación liposómica. Las gotas para el oído y/o las gotas para los ojos también se contemplan dentro del alcance de esta descripción.

[0286] Aunque las descripciones de las composiciones que se proporcionan en la presente memoria se refieren principalmente a composiciones que son adecuadas para la administración a seres humanos, el experto en la materia entenderá que tales composiciones son generalmente adecuadas para la administración a animales de todo tipo. La modificación de las composiciones adecuadas para la administración a humanos con el fin de hacer que las composiciones sean adecuadas para la administración a varios animales es bien conocida, y el farmacólogo veterinario con experiencia puede diseñar y/o realizar dicha modificación con la experimentación común.

[0287] Las composiciones que se proporcionan en la presente memoria se formulan típicamente en forma de unidades de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de las composiciones que se describen en la presente memoria lo decidirá un médico dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis eficaz desde un punto de vista terapéutico específico para cualquier sujeto u organismo en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el cáncer que se está tratando y la gravedad del cáncer; la actividad del compuesto específico de la descripción empleada; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto; el tiempo de

administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico de la descripción empleada; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o de forma coincidente con el compuesto específico de la descripción empleada; y como factores similares muy conocidos en las técnicas médicas.

- 5 **[0288]** Las composiciones que se proporcionan en la presente memoria se pueden administrar por cualquier vía, incluida la enteral (por ejemplo, oral), parenteral, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, subcutánea, intraventricular, transdérmica, intradérmica, rectal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como en polvos, ungüentos, cremas y/o gotas), mucosa, nasal, bucal, sublingual; por instilación intratraqueal, instilación bronquial y/o
- 10 inhalación; y/o como aerosol oral, aerosol nasal y/o aerosol. Específicamente, las vías contempladas son la administración oral, la administración intravenosa (por ejemplo, inyección intravenosa sistémica), la administración regional a través de la sangre y/o suministro de linfa, y/o administración directa a un sitio afectado. En general, la vía de administración más apropiada dependerá de una variedad de factores, incluida la naturaleza del compuesto de la
- 15 descripción (por ejemplo, su estabilidad en el entorno del tracto gastrointestinal), y/o la afección del sujeto (por ejemplo, si el sujeto es capaz de tolerar la administración oral). En determinadas modalidades, la composición descrita en la presente memoria es adecuada para la administración tópica en el ojo de un sujeto.

- [0289]** En algunas modalidades, la administración de cualquiera de las composiciones que se describen en la presente memoria se produce al menos una hora antes del tratamiento con
- 20 otra terapia contra el cáncer.

- [0290]** Las composiciones se pueden administrar en combinación con agentes adicionales que mejoran su actividad (por ejemplo, potencia y/o eficacia) en el tratamiento de una enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer) en un sujeto que lo necesita y/o en la inhibición de la vía de
- 25 señalización en un sujeto o célula), mejorar la biodisponibilidad, mejorar la seguridad, reducir la resistencia a los medicamentos, reducir y/o modificar el metabolismo, inhibir la excreción, y/o modificar la distribución en un tema o celda. También se apreciará que la terapia empleada puede lograr un efecto deseado para el mismo trastorno, y/o puede lograr diferentes efectos. En determinadas modalidades, una composición descrita en la presente memoria, que incluye
- 30 un compuesto de la descripción descrita en la presente memoria, y un agente muestran un efecto sinérgico que está ausente en una composición que incluye uno de los compuestos de la descripción o el agente, pero no ambos.

[0291] La composición se puede administrar junto con, antes o después de uno o más agentes

adicionales, que son diferentes de la composición y pueden ser útiles, por ejemplo, como terapias de combinación. En general, cada agente se puede administrar a una dosis y/o según un cronograma determinado para dicho agente farmacéutico. Los agentes farmacéuticos adicionales también se pueden administrar juntos y/o con el compuesto de la descripción o composición descrita en la presente memoria en una sola dosis o administrado por separado en diferentes dosis. La combinación particular a emplear en un régimen tomará en cuenta la compatibilidad del compuesto de la descripción descrita en la presente memoria con el o los agentes farmacéuticos adicionales y/o el efecto terapéutico y/o profiláctico que se desea lograr. En general, se espera que el o los agentes terapéuticos adicionales utilizados en combinación se utilicen a niveles que no superen los niveles a los cuales estos se utilizan individualmente. En algunas modalidades, los niveles utilizados en combinación serán más bajos que los utilizados individualmente.

[0292] Los agentes farmacéuticos adicionales incluyen agentes antiproliferativos, agentes anticancerígenos, agentes citotóxicos, agentes antiangiogénicos, agentes antiinflamatorios, inmunosupresores, agentes antibacterianos, agentes antivirales, agentes cardiovasculares, agentes para reducir el colesterol, agentes antidiabéticos, agentes antialérgicos, agentes anticonceptivos y agentes analgésicos. En determinadas modalidades, el agente farmacéutico adicional comprende un agente antiproliferativo. En determinadas modalidades, el agente farmacéutico adicional comprende un agente anticancerígeno. En determinadas modalidades, el agente farmacéutico comprende un agente quimioterapéutico. En determinadas modalidades, el agente farmacéutico adicional es un agente de diferenciación (por ejemplo, retinoides, ácido retinoico todo trans (ATRA), vitamina D, inhibidores del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR gamma)). En determinadas modalidades, el agente farmacéutico adicional es un agente antiviral. En determinadas modalidades, el agente farmacéutico adicional es un aglutinante o inhibidor de una proteína quinasa. En determinadas modalidades, el agente farmacéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en moduladores epigenéticos o transcripcionales (por ejemplo, inhibidores de la ADN metiltransferasa, inhibidores de histona desacetilasa (inhibidores de HDAC), inhibidores de la lisina metiltransferasa), fármacos antimetabólicos (por ejemplo, taxanos y alcaloides de la vinca), moduladores de los receptores de hormonas (por ejemplo, moduladores de los receptores de estrógenos y moduladores de los receptores de andrógenos), inhibidores de las vías de señalización celular (por ejemplo, inhibidores de la tirosina proteína cinasa), moduladores de la estabilidad de las proteínas (por ejemplo, inhibidores del proteasoma), inhibidores de la

Hsp90, glucocorticoides, ácidos retinoicos todo *trans*, y otros agentes que promueven la diferenciación. En determinadas modalidades, el compuesto de las descripciones que se describen en la presente memoria o las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en combinación con una terapia contra el cáncer que incluye cirugía, radioterapia, trasplante (por ejemplo, trasplante de células madre, trasplante de médula ósea), inmunoterapia y quimioterapia. En algunas modalidades, al sujeto se le administra al mismo tiempo, antes o después de uno o más agentes adicionales, como una o más terapias contra el cáncer adicionales. En algunas modalidades, la una o más terapias contra el cáncer adicionales incluyen una inmunoterapia. En general, la inmunoterapia, también llamada terapia biológica, es un tipo de tratamiento del cáncer que aumenta las defensas naturales de un sujeto para tratar el cáncer. En determinadas modalidades, la inmunoterapia utiliza compuestos producidos biológicamente por el sujeto. En determinadas modalidades, la inmunoterapia utiliza compuestos no producidos biológicamente por el sujeto. En determinadas modalidades, la inmunoterapia utiliza células del sujeto. En determinadas modalidades, la inmunoterapia utiliza células que no son del sujeto. En determinadas modalidades, la inmunoterapia utiliza compuestos producidos biológicamente por un organismo que no es el sujeto. En determinadas modalidades, la inmunoterapia utiliza células producidas biológicamente por un organismo que no es el sujeto. En determinadas modalidades, la inmunoterapia incluye al menos una modificación química de compuestos o células del sujeto. En determinadas modalidades, la inmunoterapia incluye al menos una modificación química de compuestos o células que no son del sujeto.

[0293] En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en ácido nicotínico, ibrutinib, idelalisib, lenalidomida, un inhibidor de BCL-2, venetoclax, inhibidor de FLT3, inhibidor de IDH 1/2, glasdegib, azacitidina, ciclofosfamida, decitabina, enasidenib, erastin, gilterinib, idasanutlin, ivosidenib, ixazomib, midostaurina, navitoclax, onvasertib, ciclosporina A, inhibidor de PARP, pacritinib, forbol 12-miristato 13-acetato (PMA), ruxolitinib, S055746, selinexor (KPT-330), trametinib, tretinoína, etopósido, P7C3, napabucasina, olaparib, AraC, daunorrubicina, 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidinio (MNNG), melfalán, verapamilo, etopósido, cisplatino, anti-PD1, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), EX527, sirtinol, cambinol, vorinostat, ácido valproico, butirato, JPH203, L-asparaginasa, bortezomib, rituximab, PGP-4008, β -lapachona, β -metileno adenosina 5'-difosfato (APCP), gemcitabina, Lu-DOTATATE, fluorouracilo (5-FU), pemetrexed, onvansertib, cedazuridina, galinpepimut-S,

cedazuridina/decitabina, citarabina/daunorrubicina, uproleselan, gedatolisib, devimistat, glasdegib, idasanutlina, ganetespib, tipifarnib, midostaurin, pevonedistat, ivosidenib, crenolanib, quizartinib, pracinostat, guadecitabina, DFP 10917, vosaroxina, rexlemestrocel-L-mesoblast, treosulfan, sapacitabina, enasiertasidenib y volasertasidenib.

- 5 **[0294]** En algunas modalidades, el inhibidor de BCL-2 es veneteoclax, navitoclax, oblimersen, APG 2575, BCL201, BGB-11417, LP-108 o S65487.

[0295] En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es un inhibidor del receptor tipo Toll 4 (TLR₄). En algunas modalidades, el inhibidor del receptor tipo Toll 4 es TAK-242, E5564, OM-174, GSK1795091, GLA-SE, NI-0101, AV-411, AS04, amitriptilina, 10 ciclobenzaprina, ketotifeno, imipramina, mianserina, ibudilast, pinocembrina, resatorvid, naloxona, naltrexona, LPS-RS, propentofilina, tapentadol, palmitoiletanolamida.

[0296] En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es un inhibidor de sirtuina. En algunas modalidades, el inhibidor de sirtuina es nicotinamida, un derivado de nicotinamida, benzamida, análogos de 3'-fenetilo-2-anilino benzamida, AK7, 1,4-dihidropiridina, cambinol, 15 EX-527, AGK2, 3'-(3-fluoro-fenetilo)-2-anilinobenzamida, SirReal2, UBCS0137, ELT-11c o compuestos que contienen tioacillisina.

[0297] En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional se selecciona ibrutinib o idelalisib.

[0298] En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es lenalidomida.

20 **[0299]** En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en venetoclax, inhibidor de FLT3, inhibidor de IDH 1/2, glasdegib, azacitidina, ciclofosfamida, decitabina, enasidenib, erastin, gilteritinib, idasanutlin, ivosidenib, ixazomib, midostaurina, navitoclax, onvasertib, pacritinib, PMA, ruxolitinib, S055746, selinexor (KPT-330), trametinib, tretinoína, etopósido y napabucasina.

25 **[0300]** En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es P7C3.

[0301] En algunas modalidades, el inhibidor de FLT3 se selecciona del grupo que consiste en sorafenib, sunitinib, lestaurtinib, tandutinib, ponatinib, midostaurin, gilteritinib, quizartinib, crenolanib, cabozantinib, ibrutinib y KW-2449. En algunas modalidades, el inhibidor de FLT3 es sorafenib, sunitinib, ponatinib, cabozantinib, ibrutinib, midostaurin o gilteritinib. En algunas 30 modalidades, el inhibidor de FLT3 es midostaurina o gilteritinib.

[0302] En algunas modalidades, el inhibidor de IDH 1/2 se selecciona del grupo que consiste en ivosidenib y enasidenib.

[0303] En algunas modalidades, el inhibidor de PARP se selecciona del grupo que consiste en

olaparib, rucaparib, niraparib, talazoparib, veliparib, pamiparib, CEP 9722, CEP-8983, E7016, iniparib y 3-aminobenzamida. En algunas modalidades, el inhibidor de PARP se selecciona del grupo que consiste en olaparib, rucaparib, niraparib y talazoparib. En algunas modalidades, el inhibidor de PARP se selecciona del grupo que consiste en veliparib, pamiparib, CEP 9722, CEP-8983, E7016, iniparib y 3-aminobenzamida.

[0304] En determinadas modalidades, el agente farmacéutico adicional es un inhibidor de HDAC.

[0305] En determinadas modalidades, el agente farmacéutico adicional es un ácido nicotínico.

[0306] En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es afatinib, dimaleato de afatinib, alectinib, atezolizumab, bevacizumab, brigatinib, capmatinib, clorhidrato de capmatinib, carboplatino, carboplatino-taxol, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, mesilato de dabrafenib, dacomitinib, docetaxel, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, durvalumab, entrectinib, erlotinib, clorhidrato de erlotinib, everolimus, fosfato de etopósido, etopósido, gefitinib, gemcitabina, clorhidrato de gemcitabina, gemcitabina-cisplatino, ipilimumab, lorlatinib, lurbinectedina, metotrexato, metotrexato sódico, necitumumab, nivolumab, mesilato de osimertinib, pacilato de osimertinib, formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de paclitaxel, pembrolizumab, pralsetinib, pemetrexed, pemetrexed disódico, ramucirumab, selpercatinib, topotecán, clorhidrato de topotecán, trametinib, vinorelbina o tartrato de vinorelbina.

[0307] En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo, etopósido, doxorubicina), inhibidores de la topoisomerasa I (por ejemplo, irinotecán, CPT-11, camptostar, topotecán), agentes que interactúan con la tubulina (por ejemplo, paclitaxel, docetaxel, epotilonas), inhibidores de la timidilato sintasa (por ejemplo, 5-fluorouracilo o 5-FU), agentes alquilantes (por ejemplo, temozolomida, ciclofosfamida), inhibidores de la farnesil proteína transferasa (por ejemplo, Lonafarnib, L778,123, BMS 214662), señal inhibidores de la transducción (por ejemplo, gefitinib), anticuerpos contra EGFR (por ejemplo, cetuximab), citarabina, inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, exemestance, anastrozol, letrozol).

[0308] En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es citarabina.

[0309] En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es un inhibidor de aromatasa. En algunas modalidades, el inhibidor de la aromatasa es aminoglutetimida, testolactona, anastrozol, letrozol, exemestano, vorozol, formestano, fadrozol, 1,4,6-androstatrien-3,17-diona o 4-androsteno-3,6,17-triona.

[0310] En determinadas modalidades, el agente farmacéutico adicional es un agente anticancerígeno o antineoplásico. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es citarabina, doxorrubicina, ciclofosfamida, FX-11, mostaza de uracilo, clormetina, hexametilmelamina, zevalina, trisenox, xeloda, aminoglutetimida, 6-tioguanina, pentostatina, mitramicina, ifosfamida, pipobroman, trietilenmelamina, metiltestosterona, amsacrina, mitotano, levamisol, triamcinolona, testosterona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, trietilentiofosforamina, estreptozocina, 6-mercaptopurina, desoxicoformicina, mitomicina-C, 17a-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, medroxienefeneto, toremiprogesterona, anastrozol, letazol, reloxafme, droloxafme, porfímero, tiotepa, altretamina, lerozol, fulvestrant, exemestano, inhibidor del receptor 5-HT3 (por ejemplo, dolansetrón, granisetrón, ondansetrón) o dexametasona.

[0311] En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es citarabina, doxorrubicina, ciclofosfamida, FX-11, mostaza de uracilo, clormetina, hexametilmelamina, zevalina, trisenox, xeloda, aminoglutetimida, 6-tioguanina, pentostatina, mitramicina, ifosfamida, pipobroman, trietilenmelamina, metiltestosterona, amsacrina, mitotano, levamisol, triamcinolona, testosterona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, trietilentiofosforamina, estreptozocina, 6-mercaptopurina, desoxicoformicina, mitomicina-C, 17a-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, medroxiprogesteroneacetato, toremifeno, navelbeno, anastrozol, letazol, reloxafme, droloxafme, porfimer, tiotepa, altretamina, lerozol, fulvestrant, exemestano, o dexametasona, con un inhibidor del receptor de 5-HT3 (por ejemplo, dolansetrón, granisetrón, ondansetrón).

[0312] En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es citarabina, doxorrubicina, ciclofosfamida, FX-11, mostaza de uracilo, clormetina, hexametilmelamina, zevalina, trisenox, xeloda, aminoglutetimida, 6-tioguanina, pentostatina, mitramicina, ifosfamida, pipobroman, trietilenmelamina, metiltestosterona, amsacrina, mitotano, levamisol, triamcinolona, testosterona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, trietilentiofosforamina, estreptozocina, 6-mercaptopurina, desoxicoformicina, mitomicina-C, 17a-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, medroxiprogesteroneacetato, toremifeno, navelbeno, anastrozol, letazol, reloxafme, droloxafme, porfimer, tiotepa, altretamina, lerozol, fulvestrant, exemestano, o un inhibidor del receptor de 5-HT3 (por ejemplo, dolansetrón, granisetrón, ondansetrón), con

dexametasona.

[0313] En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es citarabina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es doxorubicina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es ciclofosfamida. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es FX-11. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es mostaza de uracilo. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es clormetina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es hexametilmelamina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es zevalina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es trisenox. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es xeloda. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es aminoglutetimida. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es 6-tioguanina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es pentostatina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es mitramicina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es ifosfamida. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es pipobroman. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es trietilenomelamina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es metiltestosterona. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es amsacrina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es mitotano. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es levamisol. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es triamcinolona. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es testosterona. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es fluoximesterona. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es propionato de dromostanolona. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es trietilenetiofosforamina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es estreptozocina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es 6-mercaptopurina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es deoxicoformicina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es mitomicina-C. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es 17a-etinilestradiol. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es dietilstilbestrol. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es testolactona. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es megestrolacetato. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es metilprednisolona. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es clorotrianiseno. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es hodroxoprogesterona. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional

es medroxiprogesteroneacetato. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es toremifeno. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es navelbeno. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es anastrozol. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es letrozol. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es reloxafme. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es droloxafme. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es porfimer. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es tiotepa. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es altretamina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es lerozol. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es fulvestrant. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es exemestano. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es un inhibidor del receptor de 5-HT₃. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es dolansetron. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es granisetron. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es ondansetron. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es dexametasona.

[0314] En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es para tratar el carcinoma pulmonar microcítico. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es everolimus, atezolizumab, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, durvalumab, fosfato de etopósido, etopósido, topotecán, clorhidrato de topotecán, pembrolizumab, lurbinectedina, metotrexato, metotrexato sódico o nivolumab.

[0315] En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es ibrutinib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es idelalisib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es lenalidomida. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es venetoclax. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es un inhibidor de FLT3. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es un inhibidor de IDH 1/2. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es glasdegib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es azacitidina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es ciclofosfamida. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es decitabina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es enasidenib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es erastina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es gilterinib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es idasanutlina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es ivosidenib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico

adicional es ixazomib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es midostaurina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es navitoclax. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es onvasertib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es ciclosporina A. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es pacritinib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es forbol 12-miristato 13-acetato (PMA). En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es ruxolitinib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es S055746. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es selinexor (KPT-330). En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es trametinib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es tretinoína. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es etopósido. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es P7C3. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es napabucasina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es olaparib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es AraC. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es daunorrubicina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidinio (MNNG). En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es melfalán. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es verapamil. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es etopósido. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es cisplatino. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es anti-PD1. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL). En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es EX527. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es sirtinol. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es cambinol. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es vorinostat. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es ácido valproico. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es butirato. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es JPH203. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es L-asparaginasa. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es bortezomib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es rituximab. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es ciclosporina-A. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es PGP-4008. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es β -lapachone. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es β -metilen adenosina 5'-difosfato (APCP). En

algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es gemcitabina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es Lu-DOTATATE. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es fluorouracilo (5-FU). En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es pemetrexed. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es temozolomida. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es onvansertib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es cedazuridina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es galinpepimut-S. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es cedazuridina/decitabina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es citarabina/daunorrubicina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es uproleselan. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es gedatolisib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es devimistat. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es glasdegib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es idasanutlina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es ganetespib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es tipifarnib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es midostaurina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es pevonedistat. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es ivosidenib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es crenolanib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es quizartinib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es pracinostat. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es guadecitabina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es DFP 10917. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es vosaroxina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es rexlemestrocel-L-mesoblast. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es treosulfano. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es sapacitabina. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es enasidenib. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional es volasertib.

[0316] En algunas modalidades, la inmunoterapia puede implicar uno o más de los siguientes pasos: prevenir o inhibir el crecimiento de células cancerosas; prevenir que el cáncer se propague a otras partes del cuerpo; y mejorar la capacidad y la actividad del sistema inmunitario para eliminar las células cancerosas. Los ejemplos no limitativos de inmunoterapias incluyen: anticuerpos monoclonales, inhibidores de puntos de control, inmunoterapias no específicas, terapia con virus oncolíticos, terapias con linfocitos T y vacunas contra el cáncer.

[0317] En determinadas modalidades, la inmunoterapia utiliza anticuerpos monoclonales. En algunas modalidades, los anticuerpos monoclonales se dirigen (se unen a) y/o bloquear una proteína anormal en una célula cancerosa.

5 **[0318]** En determinadas modalidades, la inmunoterapia incluye estrategias inmunoterapéuticas para la leucemia. En algunas modalidades, la inmunoterapia incluye vacunación con antígenos asociados a la leucemia. En determinadas modalidades, la inmunoterapia incluye la transferencia adoptiva de células asesinas naturales alogénicas.

10 **[0319]** En determinadas modalidades, la inmunoterapia utiliza inhibidores de puntos de control. En determinadas modalidades, los inhibidores del punto de control inmunitario son anticuerpos monoclonales. Los puntos de control inmunitarios son reguladores de la activación inmunitaria al mantener la homeostasis inmunitaria y prevenir la autoinmunidad. En las células cancerosas, los mecanismos de punto de control inmunitario a menudo se activan para suprimir la respuesta inmunitaria anticancerígena naciente. En algunas modalidades, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de PD-1 (proteína 1 de muerte celular programada). En algunas
15 modalidades, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de PD-L1 (ligando 1 de muerte programada). En algunas modalidades, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de CTLA-4 (proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos). Los ejemplos de inhibidores del punto de control inmunitario incluyen, de modo no taxativo, ipilimumab (Yervoy), Nivolumab (Opdivo), Pembrolizumab (Keytruda), Atezolizumab (Tecentriq), Avelumab (Bavencio) y Durvalumab
20 (Imfinzi).

[0320] En determinadas modalidades, la inmunoterapia es una inmunoterapia no específica (por ejemplo, interferones o interleucinas). En determinadas modalidades, la inmunoterapia es una terapia viral oncolítica.

25 **[0321]** En determinadas modalidades, la inmunoterapia es una terapia de linfocitos T. En algunas modalidades, la terapia de linfocitos T es la terapia de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR).

[0322] En determinadas modalidades, la inmunoterapia es una vacuna contra el cáncer.

30 **[0323]** Los agentes anticancerígenos abarcan agentes anticancerígenos bioterapéuticos, así como agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos de agentes anticancerígenos bioterapéuticos incluyen, de modo no taxativo, interferones, citocinas (por ejemplo, factor de necrosis tumoral, interferón α , interferón γ), vacunas, factores de crecimiento hematopoyético, seroterapia monoclonal, inmunoestimulantes y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, IL-1, 2, 4, 6 o 12), factores de crecimiento de células inmunitarias (por ejemplo, GM-CSF) y anticuerpos (por

ejemplo, Herceptina (trastuzumab), T-DM1, AVASTIN (bevacizumab), ERBITUX (cetuximab), Vectibix (panitumumab), Rituxan (rituximab), Bexxar (tositumomab)). Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen, de modo no taxativo, antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno y megestrol), agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina y leuprolida), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida y bicalutamida), terapias fotodinámicas (por ejemplo, vertoporfina (BPD-MA), ftalocianina, fotosensitizador Pc4, y demetoxi-hipocreline A (2BA-2-DMHA)), mostazas de nitrógeno (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, estramustina y melfalán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU)), alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfán y treosulfan), triazenos (por ejemplo, dacarbazina, temozolomida), compuestos que contienen platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino), alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina), taxoides (por ejemplo, paclitaxel o un equivalente de paclitaxel) paclitaxel unido a ácido docosaheptaenoico (DHA-paclitaxel, Taxoprexina), paclitaxel unido a poliglutamato (PG-paclitaxel, paclitaxel poliglumex, CT-2103, XYOTAX), el profármaco activado con tumor (TAP) ANG1005 (Angiopep-2 unido a tres moléculas de paclitaxel), paclitaxel-EC-1 (paclitaxel unido al péptido que reconoce erbB2 EC-1), formulación de nanopartículas estabilizada con albúmina y paclitaxel, y paclitaxel conjugado con glucosa, por ejemplo, 2'-paclitaxel metil 2-glucopiranosil succinato; docetaxel, taxol), epipodofilinas (por ejemplo, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, topotecán, 9-aminocamptotecina, camptotecinotecnico, irinotecán, crisnatol, mitomicina C), antimetabolitos, inhibidores de DHFR (por ejemplo, metotrexato, diclorometotrexato, trimetrexato, edatrexato), inhibidores de IMP dehidrogenasa (por ejemplo, ácido micofenólico, tiazofurina, ribavirina y EICAR), inhibidores de la ribonucleótido reductasa (por ejemplo, hidroxiaurea y deferoxamina), análogos de uracilo (por ejemplo, 5-fluorouracilo (5-FU), floxuridina, doxifluridina, ratitrexed, tegafur-uracilo, capecitabina), análogos de citosina (por ejemplo, citarabina (ara C), arabinósido de citosina y fludarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina y tioguanina), análogos de la vitamina D3 (por ejemplo, EB 1089, CB 1093 y KH 1060), inhibidores de isoprenilación (por ejemplo, lovastatina), neurotoxinas dopaminérgicas (por ejemplo, ion de 1-metil-4-fenilpiridinio), inhibidores de ciclo celular (por ejemplo, estaurosporina), actinomicina (por ejemplo, actinomicina D, dactinomicina), bleomicina (por ejemplo, bleomicina A2, bleomicina B2, peplomicina), antraciclina (por ejemplo, daunorrubicina, doxorrubicina, doxorrubicina liposómica pegilada, idarrubicina, epirubicina, pirarubicina, zorubicina, mitoxantrona), inhibidores de MDR (por ejemplo, verapamil), inhibidores de Ca^{2+} ATPasa (por ejemplo,

tapsigargina), imatinib, talidomida, lenalidomida, inhibidores de la tirosina cinasa (por ejemplo, axitinib (AG013736), bosutinib (SKI-606), cediranib (RECENTIN™, AZD2171), dasatinib (SPRYCEL®, BMS-354825), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), imatinib (Gleevec®, CGP57148B, STI-571), lapatinib (TYKERB®, TYVERB®), lestaurtinib (CEP-701), neratinib (HKI-272), nilotinib (TASIGNA®), semaxanib (semaxinib, SU5416), sunitinib (SUTENT®, SU11248), toceranib (PALLADIA®), vandetanib (ZACTIMA®, ZD6474), vatalanib (PTK787, PTK/ZK), trastuzumab (HERCEPTIN®), bevacizumab (AVASTIN®), rituximab (RITUXAN®), cetuximab (ERBITUX®), panitumumab (VECTIBIX®), ranibizumab (Lucentis®), nilotinib (TASIGNA®), sorafenib (NEXAVAR®), everolimus (AFINITOR®), alemtuzumab (CAMPATH®), gemtuzumab ozogamicina (milOTARG®), temsirolimus (TORISEL®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, lactato de dovitinib (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOK™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, tivozanib (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647 y/o XL228), inhibidores de proteasoma (por ejemplo, bortezomib (Velcade)), inhibidores de mTOR (por ejemplo, rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD-001), ridaforolimus, AP23573 (Ariad), AZD8055 (AstraZeneca), BEZ235 (Novartis), BGT226 (Novartis), XL765 (Sanofi Aventis), PF-4691502 (Pfizer), GDC0980 (Genetech), SF1126 (Semafoe) y OSI-027 (OSI)), oblimersen, gemcitabina, carminomicina, leucovorina, pemetrexed, ciclofosfamida, dacarbazina, procarbina, prednisolona, dexametasona, campatecina, plicamicina, asparaginasa, aminopterina, metopterina, porfiromicina, melfalán, leurosidina, leurosina, clorambucilo, trabectedina, procarbina, discodermolida, carminomicina, aminopterina, y hexametil melamina.

[0324] En algunas modalidades, el compuesto o composición es sustancialmente soluble en agua (por ejemplo, hidrofílico). En algunas modalidades, el compuesto o composición es sustancialmente insoluble en agua (por ejemplo, hidrofóbico). En algunas modalidades, el compuesto o la composición es sustancialmente insoluble en agua y se requieren más de aproximadamente 10 000 partes de agua para disolver 1 parte del compuesto de la descripción.

[0325] En algunas modalidades, el porcentaje de la composición que comprende un compuesto de la descripción está entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 100 % (por ejemplo, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %,

- aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, o aproximadamente el 100 %). En algunas modalidades, el porcentaje de la composición que comprende un compuesto de la descripción es inferior a aproximadamente el 50 %, por ejemplo, inferior a aproximadamente el 40 %, inferior a aproximadamente el 35 %, inferior a aproximadamente el 30 %, inferior a aproximadamente el 25 %, inferior a aproximadamente el 20 %, inferior a aproximadamente el 15 %, o inferior a aproximadamente el 10 %. En algunas modalidades, el porcentaje de la composición que comprende un compuesto de la descripción está entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 25 %, o aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 20 %. En algunas modalidades, el porcentaje de la composición que comprende un compuesto de la descripción está entre aproximadamente el 5 % y el 90 %. En algunas modalidades, el porcentaje de la composición que comprende un compuesto de la descripción está entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 75 %. En algunas modalidades, la composición que comprende un compuesto de la descripción está entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 50 %. En algunas modalidades, el porcentaje de la composición que comprende un compuesto de la descripción está entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 25 %.
- 5 [0326] En algunas modalidades, la cantidad total del compuesto de la descripción presente en la composición es superior a aproximadamente el 1 % (por ejemplo, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 9 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 12 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, o más) del tamaño o peso total de la composición. En algunas modalidades, la cantidad total del compuesto de la descripción presente en la composición es superior a aproximadamente el 10 % (por ejemplo, aproximadamente el 12 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, o más) del tamaño o peso total de la composición.
- 10 [0327] En algunas modalidades, el compuesto de la descripción se incorpora a una composición en una dosis que es menor que la dosis o cantidad de dicho compuesto en forma

libre para tener un efecto deseado (por ejemplo, un efecto terapéutico deseado). En determinadas modalidades, la composición aumenta la cantidad del compuesto de la descripción administrado a un tejido o célula que lo necesita y reduce la cantidad del compuesto de la descripción expuesto a un tejido o célula no diana, en comparación con el compuesto libre.

[0328] En otro aspecto, se proporcionan kits que comprenden un compuesto de la descripción; o una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria; e instrucciones para usar el compuesto de la descripción o la composición farmacéutica de la descripción.

[0329] En algunas modalidades, los kits comprenden además un agente farmacéutico adicional como se describe en la presente memoria. En determinadas modalidades, los kits comprenden además instrucciones relativas al orden de uso del compuesto de la descripción o la composición de la descripción y el agente farmacéutico adicional. En algunas modalidades, las instrucciones establecen que un compuesto de la descripción o composición de la descripción se administre antes que el agente farmacéutico adicional. En algunas modalidades, las instrucciones establecen que un compuesto de la descripción o composición de la descripción se administre simultáneamente con el agente farmacéutico adicional. En algunas modalidades, las instrucciones establecen que un compuesto de la descripción o composición de la descripción se administre después del agente farmacéutico adicional.

[0330] En determinadas modalidades, las instrucciones del kit también pueden incluir información requerida por una agencia reguladora como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). En determinadas modalidades, la información incluida en los kits es información de prescripción. En determinadas modalidades, los kits y las instrucciones permiten administrar un compuesto de la descripción. En determinadas modalidades, los kits y las instrucciones permiten administrar una composición. En determinadas modalidades, los kits y las instrucciones permiten tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite. En determinadas modalidades, los kits y las instrucciones permitir inhibir la vía de señalización en un sujeto o célula.

Métodos de tratamiento, prevención y usos

[0331] También se proporcionan en la presente memoria métodos y usos para tratar o prevenir cualquier enfermedad como se describe en la presente memoria mediante el uso de un compuesto o composición como se describe en la presente memoria.

[0332] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar el

cáncer que comprenden administrar a un sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto con la fórmula (0) o (I), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estosen el que las variables enumeradas en la fórmula (0) o (I) son como se describen en la presente memoria.

[0333] En determinadas modalidades, el cáncer comprende células madre cancerosas. En determinadas modalidades, el cáncer implica o se asocia a células madre cancerosas. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer gástrico, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de testículo, cáncer de próstata, cáncer de hígado o cáncer de endometrio. En determinadas modalidades, el cáncer es leucemia (por ejemplo. leucemia mieloide aguda). En determinadas modalidades, el cáncer es linfoma. En determinadas modalidades, el cáncer es mieloma múltiple. En determinadas modalidades, el sujeto necesita medicina o terapia regenerativa.

[0334] En incluso otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos y usos que comprenden poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto con la fórmula (0) o (I) o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isotópo o profármaco de este.

[0335] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos y usos que comprenden eliminar una célula con una cantidad eficaz de un compuesto con la fórmula (0) o (I) o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0336] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos y usos que comprenden poner en contacto un compuesto con la fórmula (0) o (I), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos, o profármaco de estos, con una célula, tejido o muestra biológica para inhibir el crecimiento tumoral, regenerar o diferenciar una o más células, prevenir la metástasis, eliminar células cancerosas, reducir las propiedades embrionarias o las propiedades de las células madre adultas de una o más células, reducir la viabilidad celular, y/o prevenir la proliferación celular.

[0337] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para modular la NAMPT en un sujeto que comprende administrar a un sujeto un compuesto descrito

en la presente memoria o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

- 5 **[0338]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al modular la NAMPT en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.
- 10 **[0339]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para inhibir la NAMPT en un sujeto que comprende administrar a un sujeto un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.
- 15 **[0340]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al inhibir la NAMPT en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.
- 20 **[0341]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para modular la actividad inflamatoria en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado
- 25 **[0342]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al modular la actividad inflamatoria en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable desde un
- 30 **[0343]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para disminuir la actividad inflamatoria en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un

compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

- 5 **[0344]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al reducir la actividad inflamatoria en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.
- 10 **[0345]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para modular el metabolismo celular en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.
- 15 **[0346]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al modular el metabolismo celular en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.
- 20 **[0347]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para disminuir el metabolismo celular en un sujeto, tal método comprende administrar a un sujeto un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.
- 25 **[0348]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al disminuir el metabolismo celular en el sujeto, tal método comprende administrar a un sujeto un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.
- 30 **[0349]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para modular la actividad o el estado metabólico celular en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero,

estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0350] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al modular la actividad o el estado metabólico celular en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0351] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para reducir la actividad o el estado metabólico celular en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0352] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al reducir la actividad o el estado metabólico celular en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0353] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para reducir la proliferación celular en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0354] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al reducir la proliferación celular en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0355] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para reducir la infiltración de células inflamatorias en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0356] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al reducir la infiltración de células inflamatorias en el

sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0357] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para modular la producción de dinucleótido de nicotinamida y adenina en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0358] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al modular la producción de dinucleótido de nicotinamida y adenina en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0359] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para inhibir la producción de dinucleótido de nicotinamida y adenina en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0360] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al inhibir la producción de dinucleótido de nicotinamida y adenina en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0361] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para modular la producción de mononucleótido de nicotinamida en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0362] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al modular la producción de mononucleótido de nicotinamida en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito

en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

5 **[0363]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para inhibir la producción de mononucleótido de nicotinamida en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

10 **[0364]** En determinados aspectos, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al inhibir la producción de mononucleótido de nicotinamida en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

15 **[0365]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para modular una vía de NAMPT en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

20 **[0366]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para inhibir una vía de NAMPT en un sujeto, tal método comprende administrar a un sujeto un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

25 **[0367]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al modular una vía de NAMPT en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado
30 marcado con isótopos o profármaco de estos.

[0368] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al inhibir una vía de NAMPT en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un

compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

5 **[0369]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para modular la señalización de la NAMPT en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

10 **[0370]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al modular la señalización de la NAMPT en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

15 **[0371]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para disminuir la señalización de la NAMPT en un sujeto, tal método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

20 **[0372]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto al disminuir la señalización de la NAMPT en el sujeto, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

25 **[0373]** En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno está asociado con cambios en NAMPT, NMN, NAD, el metabolismo celular y/o la señalización de la NAMPT. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno está mediada por NAMPT, NMN, NAD, metabolismo celular, y/o la

30

señalización de la NAMPT.

[0374] En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos y usos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto con la fórmula **(0)** o **(I)**, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos. En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos y usos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de una composición que comprende un compuesto con la fórmula **(0)** o **(I)**, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos. En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos y usos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto como se describe en la sección Compuestos Adicionales, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos. En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos y usos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de una composición que comprende un compuesto como se describe en la sección Compuestos Adicionales, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos. En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos y usos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de la Tabla E1 o la Tabla E2, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos. En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos y usos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de una composición que comprende un

compuesto de la Tabla E1 o la Tabla E2, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno está asociado con cambios en NAMPT, NMN, NAD, el metabolismo celular y/o la señalización de la NAMPT. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno está mediada por NAMPT, NMN, NAD, metabolismo celular, y/o la señalización de la NAMPT.

[0375] En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno está asociado con cambios en la NAMPT, NMN, NAD, el metabolismo celular, y/o la señalización de la NAMPT, en el que la enfermedad o trastorno es cáncer, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía dilatada, dolor, inflamación, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar inducida por ventilador, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), artritis, artritis reumatoide, lesión pulmonar aguda, neumonía, neumonitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda grave, colitis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), diabetes, obesidad, degeneración del axón, un trastorno de reparación de tejidos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), osteoartritis, osteoporosis, enfermedades fibróticas, dermatosis, psoriasis, dermatitis atópica, daño de la piel inducido por ultravioleta, una enfermedad autoinmunitaria, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, restenosis, glomerulonefritis, caquexia, inflamación asociada con infección, inflamación vascular, una enfermedad aterotrombótica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome de dificultad respiratoria del adulto, ataxia telangiectasia, enfermedad inflamatoria aterogénica, un trastorno cardiovascular, un trastorno rebrovascular, síndrome coronario agudo, síndrome de ovario poliquístico, preeclampsia, sepsis, shock séptico, infección intrauterina, enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU), trastorno neurodegenerativo, COVID-19, inflamación pulmonar, infección por coronavirus y un tumor.

[0376] En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno está mediado por NAMPT, NMN, NAD, metabolismo celular, y/o señalización de la NAMPT, en el que la enfermedad o trastorno es cáncer, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía dilatada, dolor, inflamación, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar inducida por ventilador, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), artritis, artritis reumatoide, lesión pulmonar aguda, neumonía, neumonitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda grave, colitis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), diabetes, obesidad, degeneración del axón, un trastorno de reparación de tejidos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), osteoartritis, osteoporosis, enfermedades fibróticas, dermatosis, psoriasis, dermatitis atópica, daño de la piel inducido por

ultravioleta, una enfermedad autoinmune, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, restenosis, glomerulonefritis, caquexia, inflamación asociada con infección, inflamación vascular, una enfermedad aterotrombótica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome de dificultad respiratoria del adulto, ataxia telangiectasia, enfermedad inflamatoria aterogénica, un trastorno cardiovascular, un trastorno rebrovascular, síndrome coronario agudo, síndrome de ovario poliquístico, preeclampsia, sepsis, shock séptico, infección intrauterina, enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU), trastorno neurodegenerativo, COVID-19, inflamación pulmonar, infección por coronavirus y un tumor.

- 10 **[0377]** En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es cáncer, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía dilatada, dolor, inflamación, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar inducida por ventilador, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), artritis, artritis reumatoide, lesión pulmonar aguda, neumonía, neumonitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda grave, colitis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), diabetes, obesidad, degeneración del axón, un trastorno de reparación de tejidos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), osteoartritis, osteoporosis, enfermedades fibróticas, dermatosis, psoriasis, dermatitis atópica, daño de la piel inducido por ultravioleta, una enfermedad autoinmune, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, restenosis, glomerulonefritis, caquexia, inflamación asociada con infección, inflamación vascular, una
- 15 enfermedad aterotrombótica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome de dificultad respiratoria del adulto, ataxia telangiectasia, enfermedad inflamatoria aterogénica, un trastorno cardiovascular, un trastorno rebrovascular, síndrome coronario agudo, síndrome de ovario poliquístico, preeclampsia, sepsis, shock séptico, infección intrauterina, enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU), trastorno neurodegenerativo, COVID-19, inflamación pulmonar, infección por coronavirus y un tumor.
- 20
- 25

- [0378]** En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno se selecciona de entre insuficiencia cardíaca, miocardiopatía dilatada, dolor, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), diabetes, obesidad, degeneración de axones, trastornos de reparación de tejidos, asma, osteoporosis, enfermedades fibróticas, dermatosis, psoriasis, dermatitis atópica, daño cutáneo
- 30 inducido por rayos ultravioleta, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, restenosis, glomerulonefritis, caquexia, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome de dificultad respiratoria del adulto, ataxia telangiectasia, trastorno cardiovascular, trastorno cerebrovascular, síndrome coronario agudo, síndrome de ovario

poliquístico, preeclampsia, sepsis, shock séptico, infección intrauterina, trastorno neurodegenerativo y un tumor.

[0379] En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno se selecciona de diabetes, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de dificultad respiratoria aguda y lesión pulmonar inducida por ventilador.

[0380] En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es cáncer. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es insuficiencia cardíaca. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es cardiomiopatía dilatada. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es el dolor. En determinadas modalidades, la enfermedad o trastorno es el síndrome de dificultad respiratoria aguda. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es lesión pulmonar inducida por ventilador. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es inflamación. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es enfermedad de injerto contra huésped (EICH). En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es artritis. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es lesión pulmonar aguda. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es colitis. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es enfermedad intestinal inflamatoria (EII). En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es diabetes. En determinadas modalidades, la enfermedad es obesidad. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es degeneración de axones. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es trastorno de reparación de tejidos. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es asma. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es osteoartritis. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es osteoporosis. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es enfermedad fibrótica. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es dermatosis. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es psoriasis. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es dermatitis atópica. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es daño de la piel inducido por los rayos ultravioletas. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmunitaria. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es enfermedad de Alzheimer. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es derrame cerebral. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es aterosclerosis. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es restenosis. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es glomerulonefritis. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es caquexia. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es inflamación asociada a

infección. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es inflamación vascular. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es enfermedad aterotrombótica. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es el síndrome de dificultad respiratoria aguda. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es ataxia telangiectasia. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es enfermedad intestinal inflamatoria aterogénica. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es trastorno cardiovascular. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es trastorno cerebrovascular. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es síndrome coronario agudo. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es síndrome de ovario poliquístico. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es preeclampsia. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es sepsis. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es shock séptico. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es infección intrauterina. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es enfermedad de cron (EC). En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es colitis ulcerosa (CU). En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es trastorno neurodegenerativo. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es un tumor. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es COVID-19. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es inflamación pulmonar. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es infección por coronavirus. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es neumonía. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es neumonitis. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es síndrome de dificultad respiratoria aguda y grave.

[0381] En algunas modalidades, la enfermedad autoinmunitaria es lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, rechazo de tejidos y órganos, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, vasculitis necrosante, linfadenitis, periarteritis nodosa, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, colitis ulcerosa, esclerosis sistémica, dermatomiositis/polimiositis, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, esclerodermia, pénfigo vulgar, vasculitis asociada a ANCA (por ejemplo, granulomatosis de Wegener, poliangeitis microscópica), uveítis, síndrome de Sjogren, enfermedad de Crohn, síndrome de Reiter, espondilitis anquilosante, enfermedad de Lyme, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto y miocardiopatía. En algunas modalidades, la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante o rechazo de tejidos y órganos.

[0382] En algunas modalidades, la enfermedad de injerto contra huésped es una enfermedad aguda de injerto contra huésped o una enfermedad crónica de injerto contra huésped.

[0383] En algunas modalidades, la artritis es osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil, fibromialgia, gota, lupus, espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis séptica, artritis del pulgar, artritis de la rodilla, artritis infecciosa, artritis degenerativa, artritis de Reiter, artritis cristalina. o artritis inflamatoria. En algunas modalidades, la artritis es osteoartritis, artritis reumatoide o artritis psoriásica. En algunas modalidades, la artritis es osteoartritis o artritis reumatoide.

[0384] En algunas modalidades, el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, las taupatías (incluida la demencia frontotemporal), la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, la ataxia de Friedreich, la enfermedad de cuerpos de Lewy o la atrofia muscular espinal.

[0385] En algunas modalidades, la infección intrauterina es corioamnionitis.

[0386] En determinadas modalidades, la diabetes es diabetes de tipo 2.

[0387] En algunas modalidades, el trastorno cerebrovascular es apoplejía, estenosis carotídea, estenosis vertebral y estenosis intracraneal, aneurismas o malformaciones vasculares. En algunas modalidades, el trastorno cerebrovascular es derrame cerebral.

[0388] En algunas modalidades, el trastorno cardiovascular es síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía dilatada o miocardiopatía.

[0389] En determinadas modalidades, el tumor es un tumor sólido. En algunas modalidades, el tumor es un tumor colorrectal, tumor de ovario, tumor de mama, tumor gástrico, tumor de próstata, tumor de tiroides, tumor pancreático, melanoma, gliomas, sarcoma, tumor de endometrio, tumor de carcinoma o malignidad hematológica.

[0390] Algunos aspectos de la invención se refieren a métodos, usos, composiciones y kits para la administración a un sujeto que lo necesite. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto que tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno (por ejemplo, enfermedad proliferativa, cáncer). Como se usa en la presente memoria, «sujeto», «individuo» y «paciente» pueden usarse indistintamente. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto mamífero, incluidos, de modo no taxativo, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, ovejas, cabras, pollos, roedores o primates. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto humano, como un paciente. El sujeto humano puede ser un sujeto pediátrico o adulto.

[0391] Tal como se usa en la presente memoria, «tratar» incluye mejorar, curar, evitar que

empeore, disminuir la tasa de progresión, evitar que el trastorno vuelva a ocurrir (es decir, prevenir una recaída) o prevenir o disminuir la tasa de metástasis. Una cantidad eficaz de un compuesto o composición hace referencia a una cantidad del compuesto o composición que produce un efecto terapéutico. Por ejemplo, en métodos o usos para tratar el cáncer en un sujeto, una cantidad eficaz de un agente quimioterapéutico es cualquier cantidad que proporcione un efecto anticancerígeno, tal como reducir o prevenir la proliferación de una célula cancerosa o que sea citotóxica para una célula cancerosa.

[0392] Los métodos y usos que se describen en la presente memoria implican la administración de cualquiera de los compuestos de la descripción o composiciones que se describen en la presente memoria en una cantidad eficaz a un sujeto. En determinadas modalidades, el sujeto tiene una enfermedad proliferativa. En otras modalidades, el sujeto necesita medicina regenerativa. En determinados aspectos, estos usos y métodos inhiben el crecimiento tumoral, regeneran o diferenciar una o más células, previenen la metástasis, matan células cancerosas, reducen las propiedades embrionarias o las propiedades de las células madre adultas de una o más células, reducen la viabilidad celular, y/o previene la proliferación celular.

[0393] Los métodos y usos que se describen en la presente memoria implican la administración de cualquiera de los compuestos de la descripción o composiciones que se describen en la presente memoria en una cantidad eficaz a un sujeto que tiene una enfermedad proliferativa. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es cáncer. En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa es neoplasma benigno.

[0394] Los métodos y usos que se describen en la presente memoria implican la administración de cualquiera de los compuestos de la descripción o composiciones que se describen en la presente memoria en una cantidad eficaz a un sujeto que necesita medicina regenerativa o terapia regenerativa. En algunas modalidades, el sujeto necesita restaurar o mejorar una o más funciones biológicas de una célula, tejido, y/o órgano disfuncional o deteriorado. En algunas modalidades, el sujeto necesita ingeniería de tejidos y regeneración de órganos. En algunas modalidades, los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria regeneran o diferencian células, tejidos, y/o órganos que pueden dañarse.

[0395] Los métodos y usos que se describen en la presente memoria implican la administración de cualquiera de los compuestos de la descripción o composiciones que se describen en la presente memoria en una cantidad eficaz a un sujeto que tiene cáncer o se encuentra en riesgo de tener cáncer. En algunas modalidades, el cáncer se caracteriza por la

presencia de células madre cancerosas. En algunas modalidades, el cáncer comprende, implica o se asocia a células madre. En algunas modalidades, el sujeto se ha sometido o se está sometiendo actualmente a una terapia contra el cáncer (por ejemplo, quimioterapia, inmunoterapia, cirugía, radiación). Si un sujeto se considera «en riesgo» de tener una enfermedad o trastorno, tal como cáncer, puede ser determinado por un médico experto.

[0396] En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos y usos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto con la fórmula (**0**) o (**I**), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos. En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos y usos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de una composición que comprende un compuesto con la fórmula (**0**) o (**I**), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos. En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos y usos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto como se describe en la sección Compuestos Adicionales, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos. En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos y usos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de una composición que comprende un compuesto como se describe en la sección Compuestos Adicionales, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos. En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos y usos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de la Tabla E1 o la Tabla E2, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos. En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos y usos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de una composición que comprende un compuesto de la Tabla E1

o la Tabla E2, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos.

- [0397]** En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal. El cáncer colorrectal es un cáncer que comienza en el colon o el recto. Estos cánceres también pueden denominarse cáncer de colon o cáncer de recto, según el lugar donde comience el cáncer. El cáncer de colon y el cáncer de recto a menudo se agrupan debido a varias características compartidas. La mayoría de los cánceres colorrectales comienzan como un crecimiento en el revestimiento interno del colon o del recto. El Consorcio de subtipificación del cáncer colorrectal (CCR) ha unificado seis sistemas de clasificación molecular independientes, basados en datos de expresión génica, en un solo sistema de consenso con cuatro grupos distintos, conocidos como subtipos moleculares de consenso (CMS, por sus siglas en inglés). Se determinaron los CMS y se correlacionaron con características epigenómicas, transcriptómicas, microambientales, genéticas, pronósticas y clínicas. El subtipo CMS1 es inmunogénico e hipermutado. Los tumores CMS2 son activados por la vía WNT- β -catenina y generalmente se asocian con tasas de supervivencia general más altas. CMS3 presenta un fenotipo de cáncer metabólico. Los cánceres CMS4 están asociados con las tasas de supervivencia más bajas y tienen una fuerte firma genética del estroma. Los subtipos moleculares CMS2 y CMS4 muestran los niveles más altos de señalización embrionaria.¹¹
- [0398]** En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer gástrico. El cáncer gástrico es un cáncer que comienza en el estómago. Los cánceres de estómago tienden a desarrollarse lentamente a lo largo de muchos años. Antes de que se desarrolle un verdadero cáncer, a menudo ocurren cambios precancerosos en el revestimiento interno (mucosa) del estómago. Estos cambios tempranos rara vez causan síntomas y, por lo tanto, a menudo pasan desapercibidos. Los tipos de cáncer de estómago incluyen adenocarcinoma, linfoma, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tumor carcinoide, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células pequeñas y leiomiomasarcoma. El proyecto Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA, por sus siglas en inglés) descubrió recientemente cuatro subtipos moleculares de cáncer gástrico: virus de Epstein-Barr (EBV), inestabilidad de microsatélites (MSI), genómicamente estable (GS) e inestabilidad cromosómica (CIN). Los subtipos moleculares GS (genómicamente estable) y CIN (inestabilidad cromosómica) muestran los niveles más altos de señalización embrionaria, según lo medido por un análisis exhaustivo de los patrones de expresión génica en los subtipos de cáncer gástrico.^{12,13}

[0399] En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de mama. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de páncreas. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de próstata. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de testículo. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de hígado. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de endometrio.

[0400] En algunas modalidades, el cáncer es linfoma. En determinadas modalidades, el cáncer es linfoma no Hodgkin. En algunas modalidades, el cáncer es linfoma de Hodgkin. En algunas modalidades, el cáncer es un linfoma de linfocitos B (por ejemplo, linfoma de linfocitos B grandes). En determinadas modalidades, el cáncer es un linfoma de Burkitt (por ejemplo, linfoma de linfocitos B de Burkitt). En algunas modalidades, el cáncer es linfoma inmunoblástico de células grandes.

[0401] En determinadas modalidades, el cáncer es leucemia. En determinadas modalidades, el cáncer es leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA) (también conocida como leucemia mieloide aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda, leucemia mielocítica aguda y leucemia no linfocítica aguda), leucemia linfocítica crónica (LLC) o leucemia mielógena crónica (LMC) (también conocida como leucemia mieloide crónica). En determinadas modalidades, el cáncer es LMA. En algunas modalidades, el cáncer es un subtipo de LMA que se selecciona de leucemia mieloblástica aguda indiferenciada (M0), leucemia mieloblástica aguda con maduración mínima (M1), leucemia mieloblástica aguda con maduración (M2), leucemia promielocítica aguda (APL) (M3), leucemia mielomonocítica aguda (M4), leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia (M4 eos), leucemia monocítica aguda (M5), leucemia eritroide aguda (M6) y leucemia megacarioblástica aguda (M7). En algunas modalidades, el cáncer es leucemia monocítica aguda o leucemia linfocítica aguda (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda de linfocitos B). En algunas modalidades, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda (por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B o leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T).

[0402] En algunas modalidades, el cáncer es mieloma. En determinadas modalidades, plasmacitoma. En determinadas modalidades, el cáncer es mieloma localizado. En algunas modalidades, el cáncer es mieloma extramedular. En algunas modalidades, el cáncer es mieloma múltiple. En determinadas modalidades, el cáncer es linfoma de linfocitos B.

[0403] En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer pulmonar no microcítico. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma de células pequeñas (cáncer de células en avena). En

algunas modalidades, el cáncer es carcinoma de células pequeñas combinadas.

[0404] En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de mama. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma ductal in situ (DCIS). En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma ductal invasivo (IDC). En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma tubular de mama. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma medular de mama. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma mucinoso de mama. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma papilar de mama. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma cribiforme de mama. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma lobulillar invasivo (ILC). En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de mama inflamatorio. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma lobular in situ (LCIS). En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama masculino. En algunas modalidades, el cáncer es subtipos moleculares del cáncer de mama. En algunas modalidades, el cáncer es la enfermedad de Paget del pezón. En algunas modalidades, el cáncer es tumores filoides de mama. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de mama metastásico.

[0405] En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer gástrico, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de testículo, cáncer de próstata, cáncer de hígado o cáncer de endometrio. En determinadas modalidades, el cáncer es leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide aguda). En determinadas modalidades, el cáncer es linfoma. En determinadas modalidades, el cáncer es mieloma múltiple. En determinadas modalidades, el sujeto necesita medicina o terapia regenerativa. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de mama, próstata, pulmón, colon, cuello uterino, ovario, piel, SNC, vejiga, páncreas, leucemia, linfoma y enfermedad de Hodgkin.

[0406] En determinadas modalidades, al sujeto se le ha administrado una terapia adicional. En determinadas modalidades, al sujeto se le administra además (administración conjunta) una terapia adicional (por ejemplo, antes, al mismo tiempo que, y/o después de la administración de un compuesto o composición descrita en la presente memoria). La terapia adicional es diferente de un compuesto o composición que se describen en la presente memoria. En determinadas modalidades, la terapia adicional sola es ineficaz o menos eficaz en comparación con la administración conjunta con (por ejemplo, antes, simultáneamente y/o después) un compuesto o composición que se describen en la presente memoria, en un método o uso descrito en la presente memoria.

[0407] En algunas modalidades, la terapia adicional es radiación. En algunas modalidades, la

radiación es radiación fraccionada. En algunas modalidades, la terapia adicional es cirugía. En algunas modalidades, la terapia adicional es un trasplante de órganos. En algunas modalidades, la terapia adicional es un trasplante de riñón. En algunas modalidades, la terapia adicional es un trasplante de la médula ósea. En determinadas modalidades, la terapia adicional es un trasplante de pulmón. En algunas modalidades, la terapia adicional es terapia de reemplazo de linfocitos T.

[0408] En determinados aspectos, la descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria, y un agente farmacéutico adicional. En algunas modalidades, el agente farmacéutico adicional se administra antes, simultáneamente o después del compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o, profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0409] En determinadas modalidades, al sujeto se le ha administrado una terapia farmacéutica adicional. En determinadas modalidades, al sujeto se le administra además (administración conjunta) una terapia adicional (por ejemplo, antes, simultáneamente y/o después de la administración de un compuesto o composición descrita en la presente memoria). El agente farmacéutico adicional es diferente de un compuesto o composición que se describen en la presente memoria. En determinadas modalidades, la terapia adicional sola es ineficaz o menos eficaz en comparación con la administración conjunta con (por ejemplo, antes, simultáneamente y/o después) un compuesto o composición que se describen en la presente memoria, en un método o uso descrito en la presente memoria.

[0410] La cantidad exacta de un compuesto de la descripción requerida para lograr una cantidad eficaz variará de un sujeto a otro, dependiendo, por ejemplo, de la especie, la edad y el estado general de un sujeto, la gravedad de los efectos secundarios o el trastorno, la identidad del compuesto particular de la descripción, modo de administración y similares.

[0411] Una cantidad eficaz puede incluirse en una dosis única (por ejemplo, dosis oral única) o dosis múltiples (por ejemplo, dosis orales múltiples). En determinadas modalidades, cuando se administran dosis múltiples a un sujeto o se aplican a una muestra biológica, tejido o célula, dos dosis cualesquiera de las dosis múltiples incluyen cantidades diferentes o sustancialmente

iguales de un agente descrito en la presente memoria.

[0412] En determinadas modalidades, cuando se administran dosis múltiples a un sujeto o se aplican a un tejido o célula, la frecuencia de administración de dosis múltiples al sujeto o de aplicación de dosis múltiples al tejido o célula es de tres dosis al día, dos dosis al día, una dosis al día, una dosis cada dos días, una dosis cada tercer día, una dosis cada semana, una dosis cada dos semanas, una dosis cada tres semanas o una dosis cada cuatro semanas o más. En determinadas modalidades, cuando se administran dosis múltiples a un sujeto o se aplican a una muestra biológica, tejido o célula, la duración entre la primera dosis y la última dosis de las dosis múltiples es de un día, dos días, cuatro días, una semana, dos semanas, tres semanas, un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, seis meses, nueve meses, un año, dos años, tres años, cuatro años, cinco años, siete años, diez años, quince años, veinte años, o la vida del sujeto, tejido o célula. En determinadas modalidades, la duración entre la primera dosis y la última dosis de las dosis múltiples es de tres meses, seis meses o un año. En determinadas modalidades, la duración entre la primera dosis y la última dosis de las dosis múltiples es la vida del sujeto, tejido o célula.

[0413] Cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria puede administrarse en una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico. En algunas modalidades, los métodos y usos implican la administración de un compuesto o composición que comprende cualquiera de los compuestos que se describen en la presente memoria para lograr una cantidad deseada (por ejemplo, una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico) del compuesto en un sitio particular del sujeto. En algunas modalidades, los métodos y usos implican la administración de un compuesto o composición que comprende cualquiera de los compuestos que se describen en la presente memoria para lograr una cantidad deseada (por ejemplo, una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico) del compuesto en un sitio de un tumor en el sujeto.

[0414] La dosificación se puede ajustar apropiadamente para alcanzar el nivel local deseado del compuesto.

[0415] «Dosis» y «dosificación» se usan indistintamente en la presente memoria. En algunas modalidades, la cantidad del compuesto administrado a un sujeto es de entre aproximadamente 0,1 µg y 1 µg, entre 0,001 mg y 0,01 mg, entre 0,01 mg y 0,1 mg, entre 0,1 mg y 1 mg, entre 1 mg y 3 mg, entre 3 mg y 10 mg, entre 10 mg y 30 mg, entre 30 mg y 100 mg, entre 100 mg y 300 mg, entre 300 mg y 1000 mg, o entre 1g y 10 g, inclusive, de un compuesto de la descripción descrito en la presente memoria. En determinadas modalidades,

una dosis descrita en la presente memoria incluye independientemente entre 1 mg y 3 mg, inclusive, de un compuesto de la descripción descrita en la presente memoria. En determinadas modalidades, una dosis descrita en la presente memoria incluye independientemente entre 3 mg y 10 mg, inclusive, de un compuesto de la descripción descrita en la presente memoria. En determinadas modalidades, una dosis descrita en la presente memoria incluye independientemente entre 10 mg y 30 mg, inclusive, de un compuesto de la descripción descrita en la presente memoria. En determinadas modalidades, una dosis descrita en la presente memoria incluye independientemente entre 30 mg y 100 mg, inclusive, de un compuesto de la descripción descrita en la presente memoria.

- 5 **[0416]** En algunas modalidades, al sujeto se le administra una dosis inicial de cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria, seguida de una o más dosis adicionales de cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria. En algunas modalidades, la dosis inicial puede contener una cantidad diferente de cualquiera de los compuestos que se describen en la presente memoria en comparación con una o más dosis adicionales. En algunas modalidades, la dosis inicial es una dosis más alta (por ejemplo, contiene más de uno de los compuestos que se describen en la presente memoria) en comparación con una o más dosis adicionales.

- 15 **[0417]** Los intervalos de dosis que se describen en la presente memoria proporcionan una guía para la administración de los compuestos o composiciones proporcionados a un adulto. La cantidad a administrar a, por ejemplo, un niño o un adolescente puede ser determinada por un médico o un experto en la materia y puede ser inferior o igual a la administrada a un adulto. En determinadas modalidades, una dosis descrita en la presente memoria es una dosis para un ser humano adulto cuyo peso corporal es de 70 kg.

- 20 **[0418]** La eficacia en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, puede medirse determinando el crecimiento, replicación, proliferación, metástasis, y/o perfil de expresión génica de una o más células cancerosas. Una cantidad eficaz, por lo tanto, es una cantidad que el médico considera toxicológicamente tolerable, pero eficaz.

- 25 **[0419]** Sin estar vinculado a una teoría particular, se cree que los compuestos que se describen en la presente memoria inducen la diferenciación de células embrionarias y/o células que exhiben características de células embrionarias y/o inducir la diferenciación de células madre adultas y/o células que exhiben características de células madre adultas. En algunas modalidades, los métodos y usos que se describen en la presente memoria implican la administración de cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la
- 30

presente memoria en una cantidad eficaz a un sujeto que necesita medicina regenerativa o terapia regenerativa. En algunas modalidades, el sujeto necesita restaurar o mejorar una o más funciones biológicas de una célula, tejido, y/o órgano disfuncional o deteriorado. En algunas modalidades, el sujeto necesita ingeniería de tejidos y regeneración de órganos. En algunas modalidades, los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria regeneran o diferencian células, tejidos, y/o órganos que pueden dañarse. En algunas modalidades, el sujeto ha experimentado una lesión cerebral (por ejemplo, lesión o daño en el tejido o las células cerebrales) y/o lesión del sistema nervioso central (por ejemplo, lesión o daño del tejido o células del sistema nervioso central) y necesita reparación de dicho tejido o células. En algunas modalidades, el sujeto ha experimentado una lesión cardíaca (por ejemplo, lesión o daño en el tejido o las células del corazón) y necesita la reparación de dicho tejido o células.

[0420] En algunas modalidades, la administración de cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria es por administración oral, administración intravenosa (por ejemplo, inyección intravenosa sistémica), administración parental, administración subcutánea, administración intramuscular, administración mucosa, administración transdérmica, administración intradérmica, administración intravaginal, administración intraperitoneal, administración tópica, administración nasal, administración bucal, administración sublingual; por administración regional intratraqueal a través de sangre y/o suministro de linfa, y/o administración directa a un sitio afectado.

Métodos y usos adicionales

[0421] La presente descripción también proporciona métodos para poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (0) o (I), un compuesto como se describe en la sección Compuestos adicionales, un compuesto de las Tablas E1, E2 o E3, o un compuesto como se proporciona de otro modo en la presente memoria). La presente descripción también proporciona usos para poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción. En determinados aspectos, estos usos y métodos inhiben el crecimiento tumoral, regeneran o diferenciar una o más células, previenen la metástasis, matan células cancerosas, reducen las propiedades embrionarias o las propiedades de las células madre adultas de una o más células, reducen la viabilidad celular, y/o previene la proliferación celular.

[0422] La presente descripción también proporciona métodos para modular la NAMPT en una

célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0423] La presente descripción también proporciona métodos para inhibir la NAMPT en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0424] La presente descripción también proporciona métodos para modular la producción de dinucleótido de nicotinamida y adenina en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0425] La presente descripción también proporciona métodos para inhibir la producción de dinucleótido de nicotinamida y adenina en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0426] La presente descripción también proporciona métodos para modular la producción de mononucleótido de nicotinamida en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0427] La presente descripción también proporciona métodos para inhibir la producción de mononucleótido de nicotinamida en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato,

hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0428] La presente descripción también proporciona métodos para reducir la infiltración de células inflamatorias en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0429] La presente descripción también proporciona métodos para reducir la proliferación celular en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0430] La presente descripción también proporciona métodos para modular el estado o actividad metabólica celular en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0431] La presente descripción también proporciona métodos para reducir el estado o actividad metabólica celular en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0432] La presente descripción también proporciona métodos para modular el metabolismo celular en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0433] La presente descripción también proporciona métodos para reducir el metabolismo

celular en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0434] La presente descripción también proporciona métodos para modular la actividad inflamatoria en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0435] La presente descripción también proporciona métodos para disminuir la actividad inflamatoria en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0436] La presente descripción también proporciona métodos para modular la señalización de la NAMPT en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0437] La presente descripción también proporciona métodos para disminuir la señalización de la NAMPT en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0438] La presente descripción también proporciona métodos para modular la vía de NAMPT en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal,

tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0439] La presente descripción también proporciona métodos para inhibir una vía de NAMPT en una célula, tejido o muestra biológica, tal método comprende poner en contacto la célula, tejido o muestra biológica con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, solvato, hidrato, polimorfo, cocrystal, tautómero, estereoisómero, derivado marcado con isótopos o profármaco de estos, o composición descrita en la presente memoria.

[0440] En algunas modalidades, cualquiera de los compuestos que se describen en la presente memoria se pone en contacto con una célula *in vivo*, por ejemplo, en un organismo. En algunas modalidades, cualquiera de los compuestos que se describen en la presente memoria se pone en contacto con una célula *in vitro*, por ejemplo, en cultivo celular. En algunas modalidades, cualquiera de los compuestos que se describen en la presente memoria se pone en contacto con una célula *ex vivo*, lo que significa que se quita la célula de un organismo antes del contacto. Como será evidente para un experto en la técnica, el término célula puede usarse para referirse a una única célula, así como a una población de células. En algunas modalidades, las poblaciones de células se ponen en contacto con cualquiera de los compuestos que se describen en la presente memoria para regenerar o diferenciar una o más células en la población de células. En algunas modalidades, las células de las poblaciones se ponen en contacto con cualquiera de los compuestos que se describen en la presente memoria para su uso en medicina personalizada, por ejemplo, para fines de diagnóstico y/o terapéuticos.

[0441] En general, cualquier célula conocida en la técnica puede usarse en los métodos y usos que se describen en la presente memoria. En algunas modalidades, la célula es de una línea celular. En algunas modalidades, la célula se obtiene de un organismo, como un sujeto. En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa (por ejemplo, una célula madre cancerosa). En algunas modalidades, la célula es una célula madre. En algunas modalidades, la célula es una célula madre adulta. En algunas modalidades, la célula es una célula madre embrionaria. En algunas modalidades, la célula es una célula madre pluripotente inducida. En algunas modalidades, la célula es una célula neural, tal como una célula madre neural. En algunas modalidades, la célula es una célula madre adulta, como una célula madre del estómago o una célula madre intestinal.

[0442] En algunas modalidades, los métodos y usos comprenden además la inhibición del

crecimiento de las células. En determinadas modalidades, los métodos y usos comprenden poner en contacto una célula con un compuesto o composición que se describen en la presente memoria para eliminar una célula, reducir la viabilidad celular, y/o prevenir la proliferación celular. En algunas modalidades, los métodos y usos comprenden poner en contacto una

5 célula con un compuesto o composición que se describen en la presente memoria para prevenir la metástasis o inhibir el crecimiento tumoral. En algunas modalidades, los métodos y usos comprenden poner en contacto una célula con un compuesto o composición que se describen en la presente memoria para regenerar o diferenciar una o más células. En determinadas modalidades, los métodos y usos comprenden poner en contacto una célula con

10 un compuesto o composición que se describen en la presente memoria para reducir las propiedades embrionarias o las propiedades de la célula madre adulta de una o más células. En otras modalidades, los métodos y usos comprenden eliminar células. En algunas modalidades, los métodos y usos comprenden reducir la viabilidad celular. En algunas modalidades, los métodos y usos comprenden prevenir la proliferación celular. En algunas

15 modalidades, las células son células madre. En algunas modalidades, las células se seleccionan del grupo que consiste en una célula madre cancerosa, una célula madre embrionaria, una célula madre pluripotente inducida, una célula madre neural, una célula cancerosa diferenciada o una célula madre adulta. En determinadas modalidades, las células con células madre cancerosas. En determinadas modalidades, las células son células madre embrionarias. En determinadas modalidades, las células son células madre adultas. En determinadas modalidades, la descripción proporciona métodos y usos para inhibir el crecimiento de células y/o eliminar células con una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción. En determinados aspectos, inhibiendo el crecimiento de las células y/o eliminar células es útil en el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluido el cáncer.

20

25 **[0443]** En algunas modalidades, los métodos y usos comprenden además medir o evaluar el nivel de una o más propiedades embrionarias de la célula. En algunas modalidades, el nivel de una o más propiedades embrionarias de la célula se evalúa después de poner en contacto la célula con cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria. En algunas modalidades, el nivel de una o más propiedades embrionarias después

30 de poner en contacto la célula con cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria se compara con el nivel de una o más propiedades embrionarias en una muestra de referencia o antes de poner en contacto la célula con el compuesto o composición. composición. En algunas modalidades, el poner en contacto la

célula con cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria reduce una o más propiedades embrionarias de la célula. En algunos aspectos, los métodos y usos que se describen en la presente memoria pueden usarse para determinar si una célula es susceptible de tratamiento con los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria. En algunas modalidades, si el nivel de una o más propiedades embrionarias se reduce después de poner en contacto la célula con cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria, se determina que la célula es susceptible al tratamiento con el compuesto o composición. En algunas modalidades, si el nivel de una o más propiedades embrionarias se reduce después de poner en contacto la célula con cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria, se determina que el compuesto o composición son un candidato para una enfermedad o trastorno asociado con la célula.

[0444] En algunas modalidades, los métodos y usos comprenden además medir o evaluar el nivel de una o más propiedades de las células madre adultas de la célula. En algunas modalidades, el nivel de una o más propiedades de las células madre adultas de la célula se evalúa después de poner en contacto la célula con cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria. En algunas modalidades, el nivel de una o más propiedades de las células madre adultas después de poner en contacto la célula con cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria se compara con el nivel de una o más propiedades de las células madre adultas en una muestra de referencia o antes de poner en contacto la célula con el compuesto o composición. En algunas modalidades, el poner en contacto la célula con cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria reduce una o más propiedades de las células madre adultas de la célula. En algunos aspectos, los métodos y usos que se describen en la presente memoria pueden usarse para determinar si una célula es susceptible de tratamiento con los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria. En algunas modalidades, si el nivel de una o más propiedades de las células madre adultas se reduce después de poner en contacto la célula con cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria, se determina que la célula es susceptible al tratamiento con el compuesto o composición. En algunas modalidades, si el nivel de una o más propiedades de las células madre adultas se reduce después de poner en contacto la célula con cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria, se determina que el compuesto o composición son un candidato para una

enfermedad o trastorno asociado con la célula.

[0445] En algunas modalidades, los métodos y usos que se describen en la presente memoria pueden usarse para la medicina regenerativa. En algunas modalidades, una célula se pone en contacto con cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria para promover la diferenciación y/o pérdida de una o más propiedades embrionarias de la célula. En algunas modalidades, una célula se pone en contacto con cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria para promover la diferenciación y/o pérdida una o más propiedades embrionarias de la célula. En algunas modalidades, una célula se pone en contacto con cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria para promover la capacidad regenerativa de la célula. En algunas modalidades, el poner en contacto la célula con cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria mejora la capacidad regenerativa de la célula. En algunas modalidades, el poner en contacto la célula con cualquiera de los compuestos o composiciones que se describen en la presente memoria regenera una población de células, tal como un tejido o un órgano. En algunas modalidades, la población regenerada de células, como un tejido o un órgano, puede administrarse o implantarse en un sujeto. En algunas modalidades, el sujeto es el mismo sujeto del que se obtuvo una célula. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto diferente del que se obtuvo una célula (por ejemplo, autotrasplante). En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto diferente del que se obtuvo una célula, pero pertenece a la misma especie (por ejemplo, alotrasplante). En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto diferente del que se obtuvo una célula y pertenece a una especie diferente (por ejemplo, xenotrasplante).

EJEMPLOS

[0446] Con el fin de que la presente descripción pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas, los métodos y los usos proporcionados en la presente memoria y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de su alcance.

[0447] Se utilizan las siguientes abreviaturas: acetonitrilo (ACN); diclorometano (DCM); acetato de etilo (EtOAc); horas (h); mezcla de reacción (MR); tiempo de retención (T_r); temperatura ambiente (TA).

Ejemplo 1. Síntesis y Caracterización

[0448] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con 4 esquemas diferentes que se muestran a continuación (esquemas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11). Los compuestos I-402, I-403, I-404, I-406, I-410, I-411, I-412, I-417, I-421, I-429, I-430, I-444, I-446, I-447, I-448, I-449, I-453, I-454, I-458, I-459, I-460, I-503, I-510, I-517, I-610, I-619, I-620 e I-652 se sintetizaron de acuerdo con el esquema 1. Los compuestos I-319 e I-484 se sintetizaron de acuerdo con el esquema 2. Los compuestos I-330 e I-389 se sintetizaron de acuerdo con el Esquema 3. Los compuestos I-353, I-354, I-355, I-390, I-392, I-393, I-394, I-395, I-396, I-397, I-425, I-428, I-436, I-445, I-455, I-456, I-457, I-331, I-481, I-496, I-511, I-605 e I-658 se sintetizaron de acuerdo con el esquema 4.

[0449] Los diferentes métodos de LC-MS y HPLC preparativa utilizados se describen a continuación.

[0450] Método 1 (LC-MS): 2min_low_3_97_BEH: Sistema LC/MS: UPLC de Acquity acoplada con espectrómetro de masas SQD; Columna: UPLC de Acquity BEH C18 (50 mm x 2,1 mm d.i., 1,7 µm de diámetro de relleno); fase móvil A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,9 ml/min; 1,5 minutos 3 % A, 97 % B, caudal 0,9 ml/min; 1,9 minutos 3 % A, 97 % B, caudal 0,9 ml/min; 2,0 minutos 97 % A, 3 % B, caudal 0,05 ml/min; Temperatura de la columna: 40 °C; Detección UV: de 210 nm a 350 nm; Condiciones de MS: Modo de ionización: Electrospray positivo y negativo de barrido alternativo (ES+/ES-); Intervalo de escaneo: 100 a 1000 AMU.

[0451] Método 2 (LC-MS): 2min_high_3_97_BEH: Sistema LC/MS: UPLC de Acquity acoplada con espectrómetro de masas SQD; Columna: UPLC de Acquity BEH C18 (50 mm x 2,1mm d.i., 1,7 µm diámetro de relleno); fase móvil A: solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM (ajustada a pH 10 con amoníaco), fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,9 ml/min; 1,5 min 3 % A, 97 % B, caudal 0,9 ml/min; 1,9 min 3 % A, 97 % B, caudal 0,9 ml/min; 2,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,05 ml/min; Temperatura de la columna: 40 °C; Detección UV: de 210 nm a 350 nm; Condiciones de MS: Modo de ionización: Electrospray negativa y positiva de escaneo alternado (ES+/ES-); Intervalo de escaneo: 100 a 1500 AMU.

[0452] Método 3 (LC-MS): 4min_low_3_97_BEH: Sistema LC/MS: UPLC de Acquity acoplada con espectrómetro de masas SQD; Columna: UPLC de Acquity BEH C18 (50 mm x 2,1mm d.i., 1,7 µm diámetro de relleno); fase móvil A: Ácido fórmica al 0,1 % en agua, fase móvil B: Ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,9 ml/min; 3,2 min

97 % A, 3 % B, caudal 0,9 ml/min; 3,9 min 3 % A, 97 % B, caudal 0,9 ml/min; 4,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,05 ml/min; Temperatura de la columna: 40 °C; Detección UV: de 210 nm a 350 nm; Condiciones de MS: Modo de ionización: Electrospray negativa y positiva de escaneo alternado (ES+/ES-); Intervalo de escaneo: 100 a 1500 AMU.

5 **[0453] Método 4 (LC-MS): 4min_high_3_97_BEH:** Sistema LC/MS: UPLC de Acquity acoplado con espectrómetro de masas SQD; Columna: UPLC de Acquity BEH C18 (50 mm x 2,1mm d.i. 1,7µm diámetro de relleno); fase móvil A: Solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM (ajustada a pH 10 con amoníaco), fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 95 % A, 5 % B, caudal 0,5 ml/min; 3,0 min 95 % A, 5 % B, caudal 0,5 ml/min; 17,50 min 5 % A, 95 % B, caudal 0,5 ml/min; 19,00 min 5 % A, 95 % B, caudal 0,5 ml/min; 19,50 min 95 % A, 5 % B, caudal 0,5 ml/min; 20,00 min 95 % A, 5 % B, caudal 0,5 ml/min; Temperatura de la columna: 40 °C; Detección UV: de 210 nm a 350 nm; Condiciones de MS: Modo de ionización: Electrospray negativa y positiva de escaneo alternado (ES+/ES-); Intervalo de escaneo: 100 a 1500 AMU.

15 **[0454] Método 5 (LC-MS): 12min_low_3_97_BEH:** Sistema LC/MS: UPLC de Acquity acoplada con espectrómetro de masas SQD; Columna: UPLC de Acquity BEH C18 (50 mm x 2,1 mm d.i., 1,7 µm diámetro de relleno); fase móvil A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: Ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,9 ml/min; 1,5 min 97% A, 3 % B, caudal 0,9 ml/min; 11,5 min 3 % A, 97 % B, caudal 0,9 ml/min; 20 12,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,05 ml/min; Temperatura de la columna: 40 °C; Detección UV: de 210 nm a 350 nm; Condiciones de MS: Modo de ionización: Electrospray negativa y positiva de escaneo alternado (ES+/ES-); Intervalo de escaneo: 100 a 1500 AMU.

[0455] Método 6 (LC-MS): 12min_high_3_97_BEH: Sistema LC/MS: UPLC de Acquity acoplada con espectrómetro de masas SQD; Columna: UPLC de Acquity BEH C18 (50 mm x 25 2,1 mm d.i., 1,7 µm diámetro de relleno); fase móvil A: Solución acuosa de bicarbonato de sodio 10 mM (ajustada a pH 10 con amoníaco), fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,9 ml/min; 1,5 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,9 ml/min; 11,5 min 3 % A, 97 % B, caudal 0,9 ml/min; 12,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,05 ml/min; Temperatura de la columna: 40 °C; Detección UV: de 210 nm a 350 nm; Condiciones de MS: Modo de ionización: 30 Electrospray negativa y positiva de escaneo alternado (ES+/ES-); Intervalo de escaneo: 100 a 1500 AMU.

[0456] Método 7 (LC-MS): (8_min_low_pH_3_97_BEH): Sistema LC/MS: UPLC de Acquity acoplada con espectrómetro de masas SQD; Columna: UPLC de Acquity BEH C18 (100 mm

x 2,1 mm d.i., 1,7 µm diámetro de relleno); fase móvil A: Agua + 0,1 % de ácido fórmico, fase móvil B: Acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,6 ml/min; 0,5 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,6 ml/min; 7,0 min 3 % A, 97 % B, caudal 0,6 ml/min; 7,5 min 3 % A, 97 % B, caudal 0,6 ml/min; 7,6 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,6 ml/min; 8,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,6 ml/min; Temperatura de la columna: 40 °C; Detección UV: de 210 nm a 400 nm; Condiciones de MS: Modo de ionización: Electrospray positiva y negativa (ES+/ES-); Intervalo de escaneo: 100 a 1500 AMU.

[0457] Método 8 (LC-MS): (8_min_high_pH_3_97_BEH): Sistema LC/MS: UPLC de Acquity acoplada con espectrómetro de masas SQD; Columna: UPLC de Acquity BEH C18 (100 mm x 2,1 mm d.i., 1,7 µm diámetro de relleno); fase móvil A: Agua + 0,05 % de amoníaco, fase móvil B: Acetonitrilo + 0,05 % de amoníaco; gradiente: 0,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,6 ml/min; 0,5 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,6 ml/min; 7,0 min 3 % A, 97 % B, caudal 0,6 ml/min; 7,5 min 3 % A, 97 % B, caudal 0,6 ml/min; 7,6 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,6 ml/min; 8,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,6 ml/min; Temperatura de la columna: 40 °C; Detección UV: de 210 nm a 400 nm; Condiciones de MS: Modo de ionización: Electrospray positiva y negativa (ES+/ES-); Intervalo de escaneo: 100 a 1500 AMU.

[0458] Método LC-MS (preparativa): Método 9 (HPLC prep.): C_high: Sistema LC/MS: Sistema de autopurificación dirigido a masas de Waters con espectrómetro de masas QDa; Columna: XBridge C18 OBD (30 x 150 mm, 5 µm) con cartucho XBridge C18 OBD Guard (30 x 10 mm, 5 µm); fase móvil A: Solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM (ajustada a pH 10 con amoníaco), fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 50 ml/min; 1,0 min 70 % A, 30 % B, caudal 50 ml/min; 10,0 min 20 % A, 80 % B, caudal 50 ml/min; 10,5 min 0 % A, 100 % B, caudal 50 ml/min; 15,0 min 0 % A, 100 % B, caudal 50 ml/min; Temperatura de la columna: 40 °C; Detección UV: de 210 nm a 350 nm; Condiciones de MS: Modo de ionización: Electrospray positiva y negativa de escaneo alternativo (ES+/ES-); Intervalo de escaneo: 50 a 1200 AMU.

[0459] Método LC-MS (preparativa): Método 10 (HPLC prep.): C_low: Sistema LC/MS: Sistema de autopurificación dirigido a masas de Waters con espectrómetro de masas QDa; Columna: XBridge C18 OBD (30 x 150 mm, 5 µm) con cartucho XBridge C18 OBD Guard (30 x 10 mm, 5 µm); fase móvil A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: Ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 50 ml/min; 1,0 min 70 % A, 30 % B, caudal 50 ml/min; 10,0 min 20 % A, 80 % B, caudal 50 ml/min; 10,5 min 0 % A, 100 % B, caudal 50 ml/min; 15,0 min 0 % A, 100 % B, caudal 50 ml/min; Temperatura de la columna:

40 °C; Detección UV: de 210 nm a 350 nm; Condiciones de MS: Modo de ionización: Electrospray positiva y negativa de escaneo alternativo (ES+/ES-); Intervalo de escaneo: 50 a 1200 AMU.

[0460] Método LC-MS 11 (preparativa): Sistema LC/MS: Agilent 1260 Infinity II (LC/MSD);

- 5 Columna: XBridge C18 (30 x 150 mm, 5 µm); fase móvil A: Hidróxido de amonio al 0,1 % en agua, fase móvil B: Acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 60 % A, 40 % B, caudal 50 ml/min; 0,8 min 60 % A, 40 % B, caudal 50 ml/min; 5,0 min 35 % A, 65 % B, caudal 50 ml/min; 5,01 min 0 % A, 100 % B, caudal 50 ml/min; 5,90 min 0 % A, 100 % B, caudal 50 ml/min; 5,95 min 60 % A, 40 % B; temperatura de la columna: 25 °C; Detección UV: de 200 nm a 350 nm; Condiciones de MS:
- 10 Modo de ionización: Electrospray positiva y negativa de escaneo alternativo (ES+/ES-); Intervalo de escaneo: 100 a 1000 AMU.

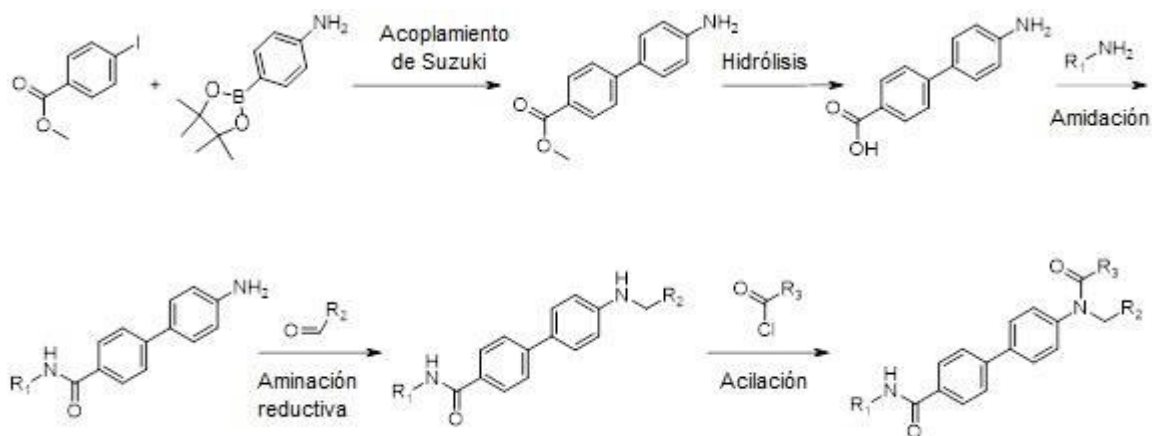
[0461] Método LC-MS 12 (preparativa): Sistema LC/MS: Agilent 1260 Infinity II (LC/MSD);

- Columna: SunFire C18 (30 x 150 mm, 5 µm); fase móvil A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: Acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 75 % A, 25 % B, caudal 50 ml/min; 0,8 min 75 % A, 25 % B, caudal 50 ml/min; 5,0 min 50 % A, 50 % B, caudal 50 ml/min; 5,01 min 0 % A, 100 % B, caudal 50 ml/min; 5,90 min 0 % A, 100 % B, caudal 50 ml/min; 5,95 min 75 % A, 25 % B; Temperatura de la columna: 25 °C; Detección UV: de 200 nm a 350 nm; Condiciones de MS:
- 15 Modo de ionización: Electrospray positiva y negativa de escaneo alternativo (ES+/ES-); Intervalo de escaneo: 100 a 1000 AMU.

- 20 **[0462] Método LC-MS 13 (analítico, 12min_low_3_97_BEH):** Sistema LC/MS: Agilent 1290 Infinity II LC/SFC acoplado con espectrómetro de masas 6540 UHD Q-TOF de Agilent Technologies; Columna: UPLC de Acquity BEH C18 (50 mm x 2,1 mm d.i., 1,7 µm diámetro de relleno); fase móvil A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: Ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,5 ml/min; 9,5 min 3 % A, 97 % B, caudal 0,5 ml/min; 10 min 0 % A, 100 % B, caudal 0,5 ml/min; 11,95 min 0 % A, 100 % B, caudal 0,5 ml/min; 12,0 min 97 % A, 3 % B; temperatura de la columna: 40 °C; Detección UV: de 190 nm a 400 nm; Condiciones de MS: Modo de ionización: Electrospray positiva y negativa de escaneo alternativo (ES+/ES-); Fuente de iones: ESI; Voltaje de espray: 3500 V; Intervalo de escaneo: 100 a 1700 AMU.
- 25

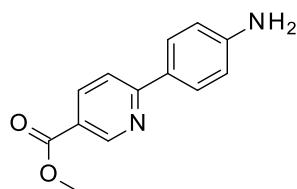
30

Síntesis de acuerdo con el esquema 1.



[0463] Paso 1: Acoplamiento de Suzuki

[0464] Preparación de 6-(4-aminofenil)piridin-3-carboxilato de metilo



5

[0465] A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (10 g, 45,6 mmol) y 6-bromopiridin-3-carboxilato de metilo (11,8 g, 54,8 mmol) en una mezcla de 1,4 dioxano (500 ml) y agua (50 ml), se agregó K_3PO_4 (29,1 g, 137 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 min cuando se agregó $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (1,86 g, 2,28 mmol).

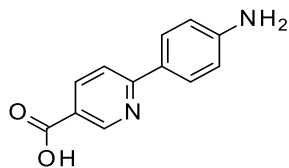
10 La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante la noche. Después de enfriar a TA, se agregó agua (15 ml). La capa acuosa se separó y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo restante se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y luego con salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo restante se trituró con acetonitrilo obteniéndose 6-(4-aminofenil)piridin-3-carboxilato de metilo en forma de sólido marrón (6,5 g, 63 %).

15

[0466] LC-MS (Método 2): $T_r = 0,95$ min; $m/z = 227,44$ ($M+H$)⁺

[0467] Paso 2: Hidrólisis

[0468] Preparación de ácido 6-(4-aminofenil)piridin-3-carboxílico

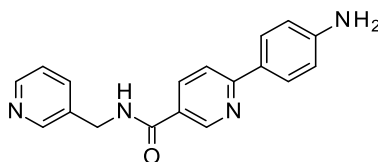


[0469] A una solución de 6-(4-aminofenil)piridin-3-carboxilato de metilo (1,5 g, 5,8 mmol) en una mezcla de THF (50 ml) y agua (10 ml), se agregó LiOH·H₂O (1,3 g, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó 40 °C durante la noche. El THF se eliminó al vacío. La capa acuosa se diluyó adicionalmente con agua (500 ml) y se acidificó con HCl 1N a pH=2. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con MeOH y se secó al vacío obteniéndose ácido 6-(4-aminofenil)piridin-3-carboxílico en forma de sólido blanco (1,1 g, 86 %).

[0470] LC-MS (Método 1): T_r = 0,43 min; m/z = 215,11 (M+H)⁺

10 **[0471] Paso 3: amidación**

[0472] Preparación de 6-(4-aminofenil)-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida



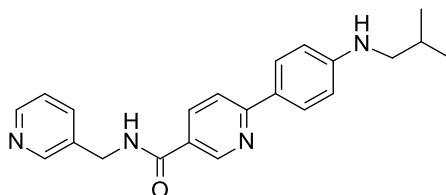
[0473] A una solución de ácido 6-(4-aminofenil)piridin-3-carboxílico (1,1 g, 4,9 mmol) en DMF seco (30 ml) se le añadió DIPEA (1,7 ml, 9,7 mmol), HATU (2,2 g, 5,9 mmol) y 3-piridilmetanamina (0,48 ml, 4,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche.

[0474] Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ saturada, luego solución acuosa de LiCl al 5 %. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se evaporó a sequedad obteniéndose un producto crudo oleoso que se precipitó adicionalmente en DCM obteniéndose 6-(4-aminofenil)-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (1,3 g, 69 %).

[0475] LC-MS (Método 2): T_r = 0,65 min; m/z = 207,18 (M+H)⁺

[0476] Paso 4: Aminación reductora

[0477] Preparación de 6-[4-(isobutilamino)fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida

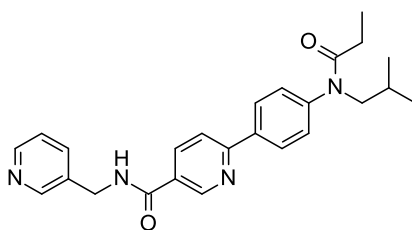


[0478] Una solución de 6-(4-aminofenil)-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (200 g, 0,585 mmol), isobutiraldehído (58,7 μ l, 0,643 mmol), triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (308 mg, 1,17 mmol) y ácido acético (una cantidad catalítica) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La solución resultante se enfrió a TA y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso, se secó y se concentró al vacío obteniéndose 6-[4-(isobutilamino) fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en crudo (83 mg). Se utilizó como tal en el siguiente paso.

[0479] LC-MS (Método 2): $T_r = 1,03$ min; $m/z = 361,32$ ($M+H$)⁺

[0480] Paso 5: Acilación

[0481] Preparación de 6-[4-[isobutil(propanoil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-403)



[0482] A una solución de 6-[4-(isobutilamino)fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (40,0 mg, 0,04 mmol) en DCM seco (5 ml) a 0 °C (baño de hielo), se agregó trietilamina (24,8 μ l, 0,16 mmol) seguido de cloruro de propionilo (7,74 μ l, 0,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y luego a TA durante la noche hasta la conversión completa. El solvente se quitó al vacío. La purificación del crudo resultante mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó 6-[4-[isobutil(propanoil) amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de aceite amarillo (4,91 mg, 27 %).

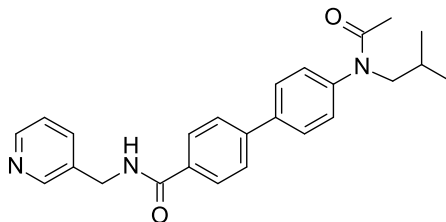
[0483] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,85$ min; $m/z = 417,27$ ($M+H$)⁺

[0484] ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,85 (d, $J = 6,71$ Hz, 6H) 0,93 (t, $J = 7,35$ Hz, 3H) 1,60-1,70 (m, 1H) 2,08 (br. s., 2H) 3,55 (d, $J = 7,63$ Hz, 2H) 4,55 (d, $J = 5,80$ Hz, 2H) 7,38 (dd, $J = 4,88, 7,63$ Hz, 1H) 7,45 (d, $J = 8,54$ Hz, 2H) 7,74-7,79 (m, 1H) 8,13 (d, $J = 8,55$ Hz, 1H) 8,21 (d, $J = 8,54$ Hz, 2H) 8,30-8,35 (m, 1H) 8,48 (dd, $J = 1,53, 4,58$ Hz, 1H) 8,59 (d, $J =$

1,83 Hz, 1H) 9,13 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H) 9,33 (t, $J = 5,94$ Hz, 1H).

[0485] Los compuestos I-402, I-404, I-406, I-410, I-411, I-412, I-417, I-421, I-429, I-430, I-444, I-446, I-447, I-448, I-449, I-453, I-454, I-458, I-459 e I-460 se sintetizaron siguiendo el esquema 1 y los correspondientes Pasos 1 a 5.

[0486] Preparación de 4-[4-[acetil(isobutil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)benzamida (I-402)

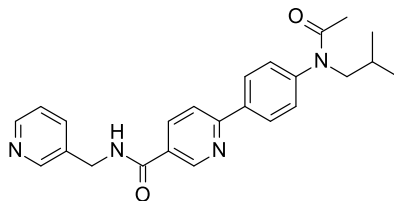


[0487] La purificación mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó 4-[4-[acetil(isobutil)amino]fenil]-N-(3-piridil-metil)benzamida en forma de aceite amarillo (15 mg, 23 %).

[0488] LC-MS (Método 4): $T_r = 3,88$ min; $m/z = 402,24$ ($M+H$)⁺

[0489] ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 0,84 (d, $J = 6,72$ Hz, 6H) 1,63 (dt, $J = 13,63$, 7,00 Hz, 1H) 1,80 (br. s., 3H) 3,53 (d, $J = 7,46$ Hz, 2H) 4,51 (d, $J = 5,99$ Hz, 2H) 7,35 (ddd, $J = 7,86$, 4,80, 0,67 Hz, 1H) 7,42 (d, $J = 8,07$ Hz, 2H) 7,73 (dt, $J = 7,89$, 1,93 Hz, 1H) 7,77 - 7,85 (m, 4H) 7,94 - 8,03 (m, 2H) 8,45 (dd, $J = 4,77$, 1,71 Hz, 1H) 8,56 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H) 9,17 (t, $J = 5,93$ Hz, 1H).

[0490] Preparación de 6-[4-[isobutil(propanoil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-404)

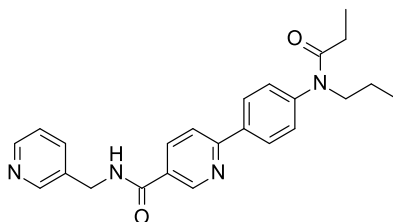


[0491] La purificación del crudo resultante mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó 6-[4-[isobutil(propanoil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de aceite amarillo (2,61 mg, 17 %)

[0492] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,58$ min; $m/z = 403,26$ ($M+H$)⁺

[0493] ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,85 (d, J = 6,71 Hz, 6H) 1,23 (s, 3H) 1,60-1,69 (m, 1H) 3,56 (d, J = 7,32 Hz, 2H) 4,55 (d, J = 5,80 Hz, 2H) 7,35-7,40 (m, 1H) 7,47 (d, J = 8,24 Hz, 2H) 7,72-7,80 (m, 1H) 8,14 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 8,21 (d, J = 8,55 Hz, 2H) 8,33 (dd, J = 2,44, 8,24 Hz, 1H) 8,45-8,51 (m, 1H) 8,59 (d, J = 1,83 Hz, 1H) 9,13 (d, J = 1,83 Hz, 1H) 9,34 (t, J = 8,89 Hz, 1H).

[0494] Preparación de 6-[4-[propanoil(propil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-410)

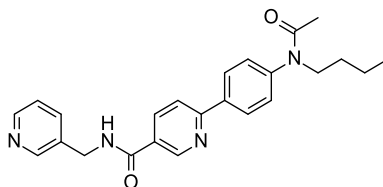


[0495] La purificación del crudo resultante mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó 6-[4-[propanoil(propil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de aceite amarillo (2,2 mg, 7 %).

[0496] LC-MS (Método 8): T_r = 3,56 min; m/z = 403,26 ($M+H$) $^+$

[0497] ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,83 (t, J = 7,48 Hz, 3H) 0,93 (t, J = 7,32 Hz, 3H) 1,37-1,49 (m, 2H) 2,05 (br. s., 2H) 3,60-3,66 (m, 2H) 4,55 (d, J = 5,80 Hz, 2H) 7,37 (dd, J = 4,88, 7,63 Hz, 1H) 7,43 (d, J = 8,24 Hz, 2H) 7,76 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 8,13 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 8,22 (d, J = 8,24 Hz, 2H) 8,33 (dd, J = 2,29, 8,39 Hz, 1H) 8,47 (dd, J = 1,37, 4,73 Hz, 1H) 8,59 (d, J = 1,83 Hz, 1H) 9,14 (d, J = 1,83 Hz, 1H) 9,36 (t, J = 5,95 Hz, 1H).

[0498] Preparación de 6-[4-[acetil(butil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-411)

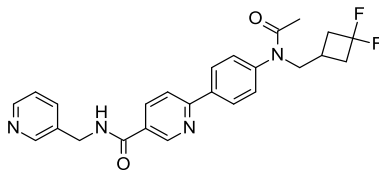


[0499] La purificación del crudo resultante mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó 6-[4-[acetil(butil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de aceite amarillo (2,0 mg, 14 %).

[0500] LC-MS (Método 8): T_r = 3,59 min; m/z = 403,26 ($M+H$) $^+$

[0501] ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,84 (t, J = 7,32 Hz, 3H) 1,20-1,31 (m, 2H) 1,34-1,45 (m, 2H) 1,80 (br. s., 3H) 3,67 (t, J = 7,48 Hz, 2H) 4,55 (d, J = 5,80 Hz, 2H) 7,37 (dd, J = 4,88, 7,32 Hz, 1H) 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2H) 7,72-7,81 (m, 1H) 8,14 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 8,22 (d, J = 8,24 Hz, 2H) 8,33 (dd, J = 2,29, 8,39 Hz, 1H) 8,47 (dd, J = 1,53, 4,88 Hz, 1H) 8,59 (d, J = 1,83 Hz, 1H) 9,14 (d, J = 1,83 Hz, 1H) 9,36 (t, J = 5,80 Hz, 1H).

[0502] Preparación de 6-[4-[acetil-[(3,3-difluorociclobutil)metil]amino]fenil]-N-(3-piridilmetil) piridin-3-carboxamida (I-412)

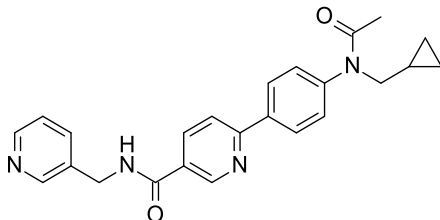


[0503] La purificación del crudo resultante mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó 6-[4-[acetil-[(3,3-difluorociclobutil) metil]amino]-fenil]-N-(3-piridilmetil) piridin-3-carboxamida en forma de pasta blanca (1,4 mg, 3 %)

[0504] LC-MS (Método 8): T_r = 3,54 min; m/z = 451,23 ($M+H$) $^+$

[0505] ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,80 (br. s., 3H) 2,18 - 2,29 (m, 4H) 2,54 - 2,60 (m, 1H) 3,85 (d, J = 6,71 Hz, 2H) 4,55 (d, J = 5,80 Hz, 2H) 7,38 (dd, J = 7,93, 4,88 Hz, 1H) 7,46 (d, J = 8,24 Hz, 2H) 7,76 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 8,15 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 8,23 (d, J = 8,55 Hz, 2H) 8,33 (dd, J = 8,39, 2,29 Hz, 1H) 8,48 (dd, J = 4,88, 1,53 Hz, 1H) 8,59 (d, J = 1,83 Hz, 1H) 9,14 (d, J = 2,14 Hz, 1H) 9,34 (t, J = 5,80 Hz, 1H).

[0506] Preparación de 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-421)

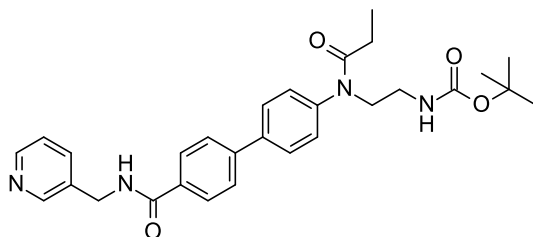


[0507] La purificación del crudo resultante mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil) amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de pasta amarilla (2 mg, 4 %).

[0508] LC-MS (Método 8): T_r = 3,36 min; m/z = 401,25 ($M+H$) $^+$

[0509] ^1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,04 - 0,09 (m, 2H) 0,36 - 0,41 (m, 2H) 0,90 (br. s., 1H) 1,81 (br. s., 3H) 3,55 (d, J = 7,15 Hz, 2H) 4,55 (d, J = 5,69 Hz, 2H) 7,38 (dd, J = 7,70, 4,58 Hz, 1H) 7,47 (d, J = 7,89 Hz, 2H) 7,77 (d, J = 7,52 Hz, 1H) 8,15 (d, J = 8,62 Hz, 1H) 8,23 (d, J = 8,07 Hz, 2H) 8,33 (dd, J = 8,25, 2,38 Hz, 1H) 8,48 (d, J = 3,30 Hz, 1H) 8,59 (s, 1H) 9,14 (d, J = 1,83 Hz, 1H) 9,34 (t, J = 5,78 Hz, 1H).

[0510] Preparación de N-[2-[N-propanoil-4-[4-(3-piridilmetilcarbamoil)fenil] anilino]etil]carbamato de *tert*-butilo (I-417)

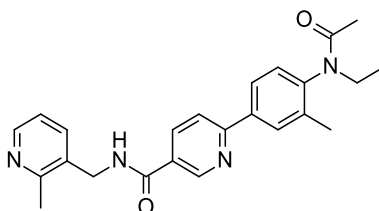


[0511] La purificación mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó N-[2-[N-propanoil-4-[4-(3-piridilmetilcarbamoil)fenil] anilino]etil]carbamato de *tert*-butilo en forma de sólido blanco (3 mg, 4 %).

[0512] LC-MS (Método 8): T_r = 3,99 min; m/z = 503,42 ($M+H$) $^+$

[0513] ^1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,93 (br. s., 3H) 1,32 (s, 9H) 2,02 (br. s., 2H) 3,08 (d, J = 6,05 Hz, 2H) 3,67 (t, J = 6,33 Hz, 2H) 4,53 (d, J = 5,87 Hz, 2H) 6,87 (br. s., 1H) 7,37 (dd, J = 7,70, 4,77 Hz, 1H) 7,45 (d, J = 7,70 Hz, 2H) 7,75 (d, J = 7,70 Hz, 1H) 7,82 (dd, J = 12,93, 8,34 Hz, 4H) 8,00 (d, J = 8,44 Hz, 2H) 8,42 - 8,50 (m, 1H) 8,58 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 9,10 - 9,21 (t, 1H).

[0514] Preparación de 6-[4-[acetil(etil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil] piridin-3-carboxamida (I-429)

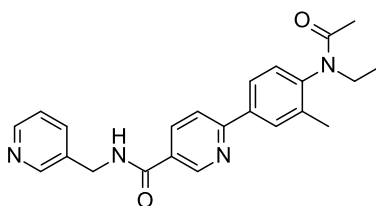


[0515] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(etil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil] piridin-3-carboxamida en forma de sólido amorfo blanco (18 mg, 29 %).

[0516] LC-MS (método 8): $T_r = 3,28$ min; $m/z = 403,16$ ($M+H$)⁺

[0517] ¹H RMN (400 MHz, DMSO- dd_6): δ [ppm] = 1,03 (t, $J = 7,18$ Hz, 3H) 1,66 (s, 3H) 2,27 (s, 3H) 2,53 (s, 3H) 3,21 (m, 1H) 3,93 (m, 1H) 4,51 (d, $J = 5,58$ Hz, 2H) 7,19 (dd, $J = 7,78, 5,03$ Hz, 1H) 7,33 (d, $J = 8,09$ Hz, 1H) 7,63 (dd, $J = 7,78, 1,80$ Hz, 1H) 8,04 (dd, $J = 8,54, 2,29$ Hz, 1H) 8,13 (dd, $J = 8,21, 0,94$ Hz, 1H) 8,17 (d, $J = 2,19$ Hz, 1H) 8,31-8,35 (m, 2H) 9,13 (dd, $J = 2,36, 0,93$ Hz, 1H) 9,21 (t, $J = 5,58$ Hz, 1H).

[0518] Preparación de 6-[4-[acetil(etil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-430)

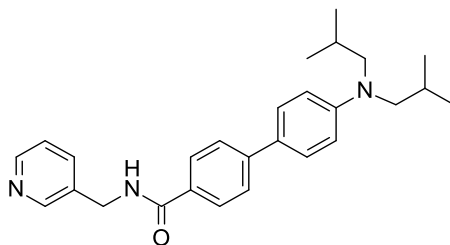


[0519] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(etil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de sólido amorfo blanco (15 mg, 25 %).

[0520] LC-MS (método 8): $T_r = 3,17$ min; $m/z = 389,16$ ($M+H$)⁺

[0521] ¹H RMN (400 MHz, DMSO- dd_6): δ [ppm] = 1,03 (t, $J = 7,25$ Hz, 3H) 1,66 (s, 3H) 2,27 (s, 3H) 3,21 (m, 1H) 3,93 (m, 1H) 4,54 (d, $J = 5,96$ Hz, 2H) 7,33 (d, $J = 7,98$ Hz, 1H) 7,37 (ddd, $J = 7,98, 4,92, 0,85$ Hz, 1H) 7,75 (dd, $J = 7,85$ Hz, 1H) 8,04 (dd, $J = 8,41, 2,38$ Hz, 1H) 8,13 (dd, $J = 8,39, 0,85$ Hz, 1H) 8,17 (d, $J = 81,94$ Hz, 1H) 8,32 (dd, $J = 8,45, 2,38$ Hz, 1H) 8,47 (dd, $J = 4,89, 1,60$ Hz, 1H) 8,58 (d, $J = 2,31$ Hz, 1H) 9,12 (dd, $J = 2,38, 0,85$ Hz, 1H) 9,32 (t, $J = 5,96$ Hz, 1H).

[0522] Preparación de 4-[4-(diisobutilamino)fenil]-N-(3-piridilmetil)benzamida(I-406)



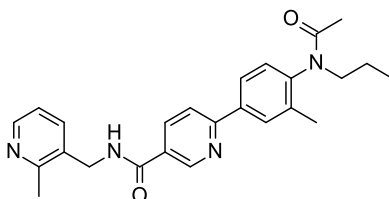
[0523] Se aisló I-406 durante la preparación de 4'-(N-isobutilpropionamido)-N-(piridin-3-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida siguiendo al esquema 1. La purificación mediante HPLC

preparativa (Método 9) proporcionó 4-[4-(diisobutilamino)fenil]-N-(3-piridilmetil)benzamida en forma de pasta amarilla (13 mg, 0,2 %).

[0524] LC-MS (Método 8): $T_r = 6,00$ min; $m/z = 416,37$ ($M+H$)⁺

[0525] ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- dd_6): δ [ppm] 0,87 (d, $J = 6,72$ Hz, 12H) 2,01 (dt, $J = 13,48$, 6,89 Hz, 2H) 3,20 (d, $J = 7,21$ Hz, 4H) 4,49 (d, $J = 5,75$ Hz, 2H) 6,73 (d, $J = 8,93$ Hz, 2H) 7,35 (dd, $J = 7,95$, 4,77 Hz, 1H) 7,53 (d, $J = 8,93$ Hz, 2H) 7,62 - 7,76 (m, 3H) 7,89 (d, $J = 8,44$ Hz, 2H) 8,45 (dd, $J = 4,77$, 1,59 Hz, 1H) 8,55 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H) 9,05 (t, $J = 5,93$ Hz, 1H).

[0526] Preparación de 6-[4-[acetil(propil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]-piridin-3-carboxamida (I-446)

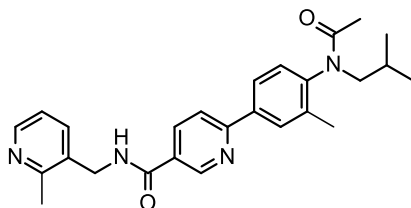


[0527] La purificación del crudo resultante mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó 6-[4-[acetil(propil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil] piridin-3-carboxamida en forma de pasta anaranjada (2 mg, 4 %).

[0528] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,58$ min; $m/z = 417,21$ ($M+H$)⁺

[0529] ¹H-RMN (500 MHz, DMSO- dd_6): δ [ppm] = 0,84 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H) 1,41-1,51 (m, 2H) 1,67 (s, 3H) 2,28 (s, 3H) 2,53 (s, 3H) 3,04-3,12 (m, 1H) 3,85-3,93 (m, 1H) 4,52 (d, $J = 5,43$ Hz, 2H) 7,20 (dd, $J = 5,08$, 7,90 Hz, 1H) 7,33 (d, $J = 8,30$ Hz, 1H) 7,63 (d, $J = 7,28$ Hz, 1H) 8,04 (d, $J = 7,28$ Hz, 1H) 8,13 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H) 8,17 (s, 1H) 8,32-8,36 (m, 2H) 9,15 (d, $J = 1,63$ Hz, 1H) 9,22 (t, $J = 5,46$ Hz, 1H).

[0530] Preparación de 6-[4-[acetil(isobutil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-454)



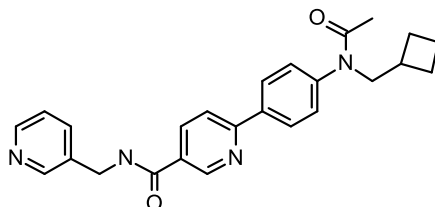
[0531] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) y trituración adicional con éter de dietilo proporcionó 6-[4-

[acetil(isobutil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de sólido blanco (14 mg, 21 %).

[0532] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,85$ min; $m/z = 431,16$ ($M+H$)⁺

[0533] ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,87 (dd, $J = 6,61, 16,81$ Hz, 6H), 1,62-1,77 (m, 1H), 1,68 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 2,52 (s, 3H), 2,86 (dd, $J = 5,80, 13,20$ Hz, 1H), 3,90 (dd, $J = 8,90, 13,20$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 5,81$ Hz, 2H), 7,15-7,24 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 8,17$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 1,44, 7,88$, 1H) 8,04 (dd, $J = 1,91, 8,10$, 1H), 8,09-8,18 (m, 2H) 8,30-8,36 (m, 2H), 9,12 (d, $J = 1,90$ Hz, 1H), 9,21 (t, $J = 5,28$ Hz, 1H).

10 **[0534] Preparación de 6-[4-[acetil(ciclobutilmetil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-453)**

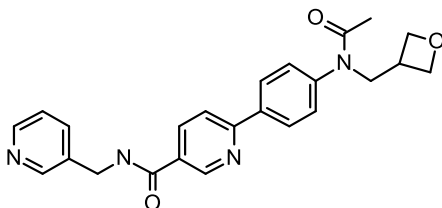


15 **[0535]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) y trituración adicional con éter de dietilo proporcionó 6-[4-[acetil(ciclobutilmetil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de sólido blanco (19 mg, 23 %).

[0536] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,72$ min; $m/z = 415,13$ ($M+H$)⁺

20 **[0537]** ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,50-1,65 (m, 2H), 1,67-1,94 (m, 7H), 2,35 (q, $J = 7,78$, 1H), 3,73 (d, $J = 7,42$ Hz, 2H), 4,53 (d, $J = 5,81$ Hz, 2H), 7,32-7,43 (m, 3H), 7,75 (dt, $J = 1,83, 7,85$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,37$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 8,37$, 2H), 8,31 (dd, $J = 2,33, 8,37$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 1,55, 4,77$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 1,65$, 1H), 9,12 (d, $J = 2,03$ Hz, 1H), 9,32 (t, $J = 5,72$ Hz, 1H).

25 **[0538] Preparación de 6-[4-[acetil(oxetan-3-ilmetil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-447)**

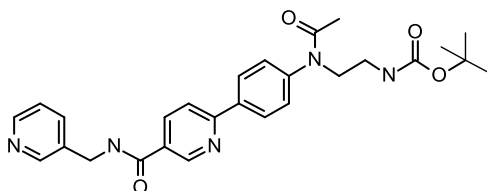


[0539] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) y trituración adicional con éter de dietilo proporcionó 6-[4-[acetil(oxetan-3-ilmetil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de sólido blanco (6 mg, 14 %).

5 **[0540]** LC-MS (Método 8): $T_r = 2,75$ min; $m/z = 417,16$ ($M+H$)⁺

[0541] ¹H-RMN (500 MHz, DMSO- *d*₆): δ [ppm] = 1,78 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 4,01 (d, $J = 7,41$ Hz, 2H), 4,18 (t, $J = 6,19$ Hz, 1H), 4,48-4,57 (m, 2H), 7,37 (dd, $J = 7,82, 4,77$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,21$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 8,21$, 1H), 8,15 (d, $J = 8,02$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 8,21$ Hz, 2H), 8,33 (dd, $J = 8,34, 2,04$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 4,72$, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,14 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 9,33 (t, $J = 6,31$ Hz, 1H).

[0542] Preparación de N-[2-[N-acetil-4-[5-(3-piridilmetilcarbamoil)-2-piridil]anilino]etil]carbamato de *tert*-butilo (I-448)

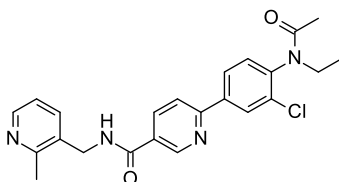


15 **[0543]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) y trituración adicional con éter de dietilo proporcionó N-[2-[N-acetil-4-[5-(3-piridilmetil carbamoil)-2-piridil]anilino]etil] carbamato de *tert*-butilo (6 mg, 13 %).

[0544] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,44$ min; $m/z = 490,20$ ($M+H$)⁺

20 **[0545]** ¹H-RMN (500 MHz, DMSO- *d*₆): δ [ppm] = 1,31 (s, 9H), 1,78 (s, 3H), 3,07 (bs, 2H), 3,68 (bs, 2H), 4,54 (d, $J = 5,10$ Hz, 2H), 6,87 (bs, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,48 (d, $J = 6,85$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 7,19$, 1H), 8,14 (d, $J = 7,92$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 7,39$ Hz, 2H), 8,32 (d, $J = 7,74$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 3,69$, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,32 (t, $J = 5,10$ Hz, 1H).

[0546] Preparación de 6-[4-[acetil(etil)amino]-3-cloro-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-444)



25 **[0547]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) y trituración adicional con éter de dietilo proporcionó 6-[4-[acetil(etil)amino]-

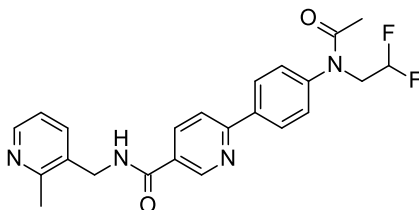
3-cloro-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil] piridin-3-carboxamida en forma de sólido blanco (27 mg, 23 %).

[0548] P.f. = 96,3 & 120,4 °C (mezcla de polimorfos)

[0549] LC-MS (Método 8): T_r = 3,51 min; m/z = 423,14 ($M+H$)⁺

- 5 **[0550]** ¹H-RMN (500 MHz, DMSO- *d*6): δ [ppm] = 1,04 (d, J = 7,21 Hz, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,52 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 7,46, 5,04 Hz, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 8,22-8,26 (m, 2H), 8,32-8,39 (m, 2H), 8,41 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 9,16 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 9,25 (t, J = 5,77 Hz, 1H).

- 10 **[0551] Preparación de 6-[4-[acetil(2,2-difluoroetil)amino]fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin- 3-carboxamida (I-449)**



- 15 **[0552]** Este compuesto se preparó siguiendo el esquema 1*. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) y trituración adicional con éter de dietilo proporcionó 6-[4-[acetil(etil)amino]-3-cloro-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil] piridin-3-carboxamida en forma de sólido blanco (16 mg, 24 %).

[0553] P.f. = 155,5 °C

[0554] LC-MS (Método 8): T_r = 3,32 min; m/z = 425,14 ($M+H$)⁺

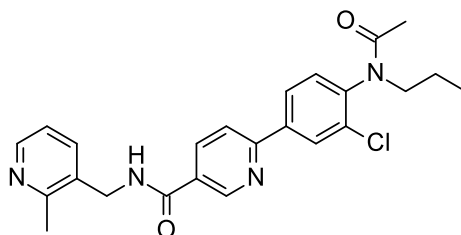
- 20 **[0555]** ¹H-RMN (500 MHz, DMSO- *d*6): δ [ppm] = 1,86 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,07 (t, J = 14,51 Hz, 2H), 4,51 (d, J = 5,41 Hz, 2H), 6,18 (t, J = 54,90 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,31, 5,19 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,55 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,01 Hz, 2H), 8,32-8,37 (m, 2H) 9,15 (s, 1H), 9,22 (t, J = 5,41 Hz, 1H).

- 25 **[0556]** *The El paso de aminación reductora descrito en el esquema 1 se reemplazó por el siguiente procedimiento: una mezcla de 6-(4-aminofenil)piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,438 mmol), 1-etoxi-2,2-difluoro-etanol (61,3 mg, 0,486 mmol) y tamices moleculares (4A°, 50 mg) en tolueno (10 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se volvió a disolver en 1,2-dicloroetano (10,0 ml), luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (416 mg, 1,96 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Luego se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La capa

orgánica se secó y se concentró obteniéndose un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 60 % en ciclohexano) obteniéndose 6-[4-(2,2-difluoroetilamino)fenil]piridin-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanquecino (45 mg, 35 %).

5 **[0557]** LC-MS (Método 2): $T_r = 1,05$ min, $m/z = 293,03$ ($M+H$)⁺

[0558] Preparación de 6-[4-[acetil(propil)amino]-3-cloro-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-458)

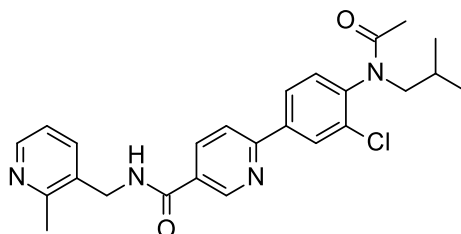


10 **[0559]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) y trituración adicional con éter de dietilo proporcionó 6-[4-[acetil(propil)amino]-3-cloro-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de espuma blanca (27 mg, 50 %).

[0560] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,84$ min; $m/z = 437,16$ ($M+H$)⁺

15 **[0561]** ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,83 (t, $J = 7,30$ Hz, 3H), 1,44 (sxt, $J = 7,30$ Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,18-3,31 (m, 1H), 3,74-3,86 (m, 1H), 4,50 (d, $J = 5,65$ Hz, 2H), 7,19 (dd, $J = 4,98, 7,82$ Hz, 1H), 7,59-7,66 (m, 2H), 8,22 (dd, $J = 1,95, 8,25$ Hz, 2H), 8,31-8,41 (m, 3H), 9,15 (d, $J = 1,93$ Hz, 1H), 9,24 (t, $J = 5,80$ Hz, 1H).

20 **[0562] Preparación de 6-[4-[acetil(isobutil)amino]-3-cloro-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-459)**



[0563] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) y trituración adicional con éter de dietilo proporcionó 6-[4-[acetil(isobutil)amino]-3-cloro-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de

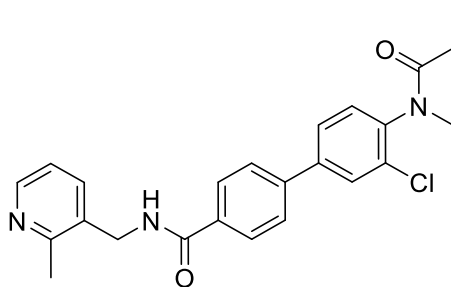
25

espuma blanca (26 mg, 49 %).

[0564] LC-MS (Método 8): $T_r = 4,10$ min; $m/z = 451,15$ ($M+H$)⁺

[0565] ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,87 (dd, $J = 6,82, 8,30$ Hz, 6H), 1,61-1,74 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,00-3,09 (m, 1H), 3,75-3,86 (m, 1H), 4,50 (d, $J = 5,36$ Hz, 2H), 7,19 (dd, $J = 4,86, 7,52$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 2,13, 7,75$ Hz, 2H), 8,21 (dd, $J = 2,03, 8,14$ Hz, 2H), 8,31-8,41 (m, 3H), 9,14 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 9,24 (t, $J = 6,34$ Hz, 1H).

[0566] Preparación de 4-[3-cloro-4-[metil(propanoil)amino]fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]benzamida (I-460)

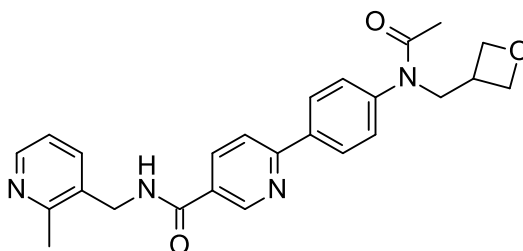


[0567] La trituración con MeOH/éter de dietilo proporcionó 4-[3-cloro-4-[metil(propanoil)amino]fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]benzamida en forma de sólido blanco (25 mg, 38 %).

[0568] LC-MS (Método 2): $T_r = 0,94$ min; $m/z = 422,15$ ($M+H$)⁺

[0569] ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,93 (t, $J = 7,36$ Hz, 3H), 1,93 (bs, 2H), 2,52 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 4,49 (d, $J = 5,40$ Hz, 2H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 7,56$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,36$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,12$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,08$ Hz, 1H), 7,98-8,03 (m, 3H), 8,32 (d, $J = 4,04$ Hz, 1H), 9,08 (t, $J = 6,24$ Hz, 1H).

[0570] 6-[4-[Acetil(oxetan-3-ilmetil)amino]fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-503)

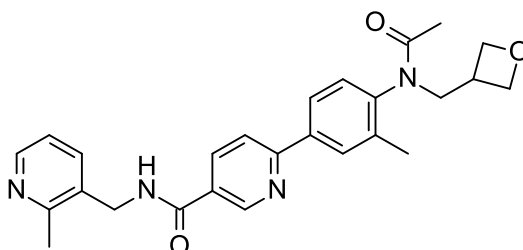


[0571] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(oxetan-3-ilmetil)amino]fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de sólido amorfo blanco (24 mg, 35 %).

[0572] LC-MS (Método 8): $T_r = 2,86$ min; $m/z = 431,16$ ($M+H$)⁺.

[0573] ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,79 (bs, 1H), 2,54 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 4,02 (d, $J = 7,33$ Hz, 2H), 4,18 (t, $J = 6,51$ Hz, 2H), 4,52 (m, 4H), 7,21 (dd, $J = 7,64, 4,87$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,09$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 7,79$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 7,87$ Hz, 2H), 8,34 (d, $J = 7,40$ Hz, 2H), 9,15 (d, $J = 1,75$ Hz, 1H), 9,22 (t, $J = 5,64$ Hz, 1H).

[0574] 6-[4-[Acetil(oxetan-3-ilmetil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil] piridin-3-carboxamida (**I-510**)

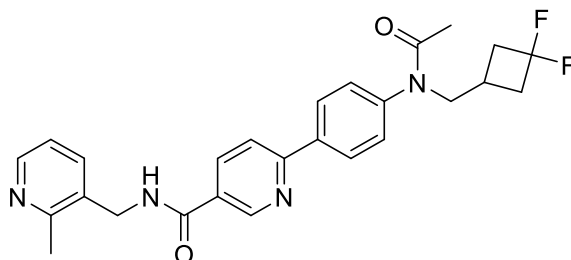


[0575] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(oxetan-3-ilmetil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de sólido amorfo blanco (38 mg, 34 %).

[0576] LC-MS (Método 8): $T_r = 2,99$ min; $m/z = 445,16$ ($M+H$)⁺.

[0577] ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,67 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,04 – 3,15 (m, 1H), 3,54 – 3,64 (m, 1H), 4,13 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,21 – 4,29 (m, 2H), 4,48 – 4,54 (m, 3H), 4,54 – 4,60 (m, 1H), 7,21 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 9,14 (s, 1H), 9,22 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H).

[0578] 6-[4-[Acetil-[(3,3-difluorociclobutil)metil]amino]fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil] piridin-3-carboxamida (**I-517**)



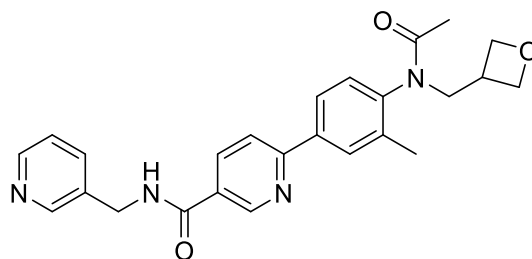
[0579] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en EtOAc) proporcionó 6-[4-[acetil-[(3,3-difluorociclobutil)metil]amino]fenil]-N-[(2-metil-

3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de sólido amorfo blanco (55 mg, 24 %).

[0580] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,67$ min; $m/z = 465,14$ ($M+H$)⁺.

[0581] ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,79 (bs, 3H), 2,14-2,30 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 3,84 (d, $J = 6,71$ Hz, 2H), 4,51 (d, $J = 5,53$ Hz, 2H), 7,20 (dd, $J = 7,81$, 4,79 Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,64$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 7,81$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 8,58$ Hz, 2H), 8,31-8,36 (m, 2H), 9,14 (d, $J = 2,06$ Hz, 1H), 9,21 (t, $J = 5,53$ Hz, 1H).

[0582] 6-[4-[Acetil(oxetan-3-ilmetil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-610)

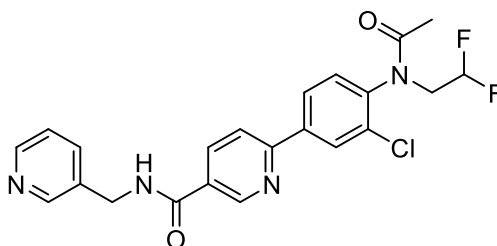


[0583] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(oxetan-3-ilmetil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de sólido amorfo amarillo (45 mg, 26 %).

[0584] LC-MS (Método 8): $T_r = 2,88$ min; $m/z = 431,24$ ($M+H$)⁺.

[0585] ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1,67 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,60 (dd, $J = 13,73$, 7,63 Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 6,10$ Hz, 1H), 4,21-4,28 (m, 2H), 4,50-4,59 (m, 4H), 7,29 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,78$, 4,73 Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,90$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 7,93$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,54$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,24$, 2,14 Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 4,88$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,13 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H), 9,33 (t, $J = 5,95$ Hz, 1H).

[0586] 6-[4-[Acetil(2,2-difluoroetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-619)



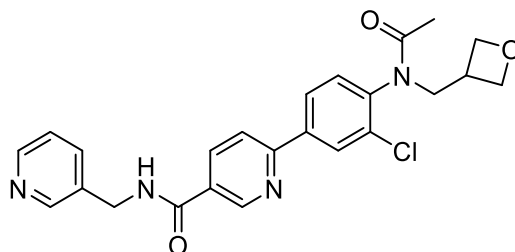
[0587] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH

al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(2,2-difluoroetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de sólido amorfo blanco (60 mg, 28 %).

[0588] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,61$ min; $m/z = 445,14$ ($M+H$)⁺.

[0589] ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,79 (s, 3H), 3,52-3,82 (m, 1H), 4,15-4,37 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 5,75$ Hz, 2H), 6,20 (t, $J = 55,99$ Hz, 1H), 7,37 (ddd, $J = 7,86, 4,80, 0,92$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 7,73-7,78 (m, 1H), 8,20-8,26 (m, 2H), 8,35 (dd, $J = 8,31, 2,32$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 2,08$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 4,83, 1,65$ Hz, 1H), 8,56-8,59 (m, 1H), 9,14 (dd, $J = 2,38, 0,79$ Hz, 1H), 9,35 (t, $J = 5,81$ Hz, 1H).

[0590] 6-[4-[Acetil(oxetan-3-ilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-620)

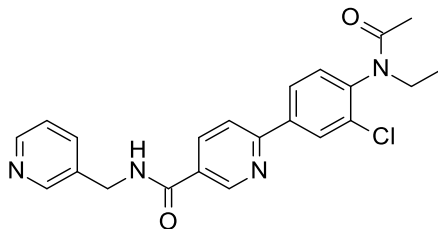


[0591] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(oxetan-3-ilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de sólido amorfo blanco (37 mg, 48 %).

[0592] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,08$ min; $m/z = 451,17$ ($M+H$)⁺.

[0593] ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,71 (s, 3H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,84 (dd, $J = 13,75, 7,64$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J = 13,82, 7,46$ Hz, 1H), 4,19 (dt, $J = 16,38, 6,11$ Hz, 2H), 4,50-4,59 (m, 4H), 7,37 (ddd, $J = 7,83, 4,83, 0,67$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 7,76 (dt, $J = 7,73, 2,00$ Hz, 1H), 8,20-8,25 (m, 2H), 8,35 (dd, $J = 8,38, 2,38$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 2,08$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 4,83, 1,65$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 1,59$ Hz, 1H), 9,14 (dd, $J = 2,20, 0,73$ Hz, 1H), 9,35 (t, $J = 5,69$ Hz, 1H).

[0594] 6-[4-[Acetil(etil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-652)

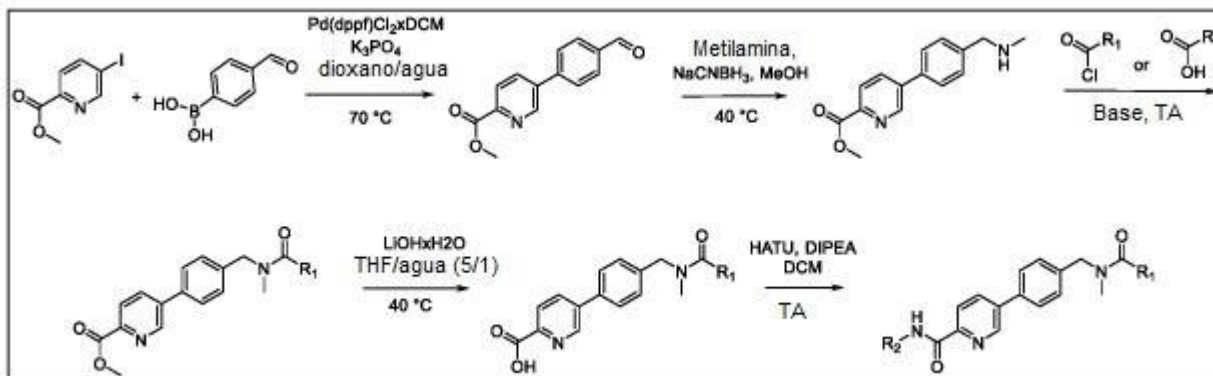


[0595] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 0-10 % en EtOAc) proporcionó 6-[4-[acetil(etil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (24 mg, 11 %).

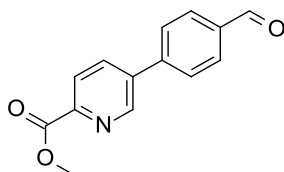
5 **[0596]** LC-MS (Método 8): $T_r = 3,37$ min; $m/z = 409,55$ ($M+H$)⁺.

[0597] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,03 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H), 1,71 (s, 3H), 3,34 - 3,43 (m, 1H), 3,87 (dd, $J = 13,76, 7,14$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 5,75$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J = 7,93, 4,79$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,19$ Hz, 1H), 7,76 (br d, $J = 8,01$ Hz, 1H), 8,19 - 8,27 (m, 2H), 8,29 - 8,42 (m, 2H), 8,47 (d, $J = 4,88$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 1,92$ Hz, 1H), 9,14 (d, $J = 2,09$ Hz, 1H), 9,35 (t, $J = 5,49$ Hz, 1H).

Síntesis de acuerdo con el esquema 2.



[0598] Preparación de 5-(4-formilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo



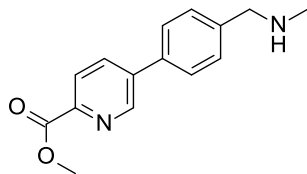
15

[0599] A una solución de 5-yodopiridin-2-carboxilato de metilo (400 mg, 1,5 mmol) y ácido (4-formilfenil)borónico (200 mg, 1,3 mmol) en una mezcla de dioxano (9,4 ml) y agua (0,94 ml), se agregó K₃PO₄ (566 mg, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 min cuando se agregó Pd(dppf)Cl₂·DCM (54 mg, 0,067 mmol). La mezcla de reacción

resultante se calentó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a TA, se agregó agua (15 ml). La capa acuosa se separó y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo restante se disolvió en EtOAC y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y luego con salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo restante se trituró con acetonitrilo obteniéndose 5-(4-formilfenil) piridin-2-carboxilato de metilo (200 mg, 62 %).

[0600] LC-MS (Método 1): T_r = 0,83 min; m/z = 242,49 (M+H)⁺

[0601] Preparación de 5-[4-(metilaminometil)fenil]piridin-2-carboxilato de metilo

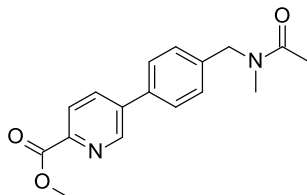


- 10 [0602] A una solución de 5-(4-formilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,829 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó metilamina (33 % en etanol, 310 µl, 2,49 mmol), seguido de tamices moleculares. 3Å, ácido acético (47,5 µL, 0,829 mmol) y NaBH₃CN (156 mg, 2,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión
- 15 reducida. El residuo restante se suspendió en DCM (20 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) luego se redujo al vacío obteniéndose 5-[4-(metilaminometil)fenil]piridin-2-carboxilato de metilo (200 miligramos, 42 %). El producto crudo se utilizó como tal en un siguiente paso.

[0603] LC-MS (Método 1): T_r = 0,52 min; m/z = 257,60 (M+H)⁺

20

[0604] Preparación de 5-[4-[[acetil(metil)amino]metil]fenil]piridin-2-carboxilato de metilo



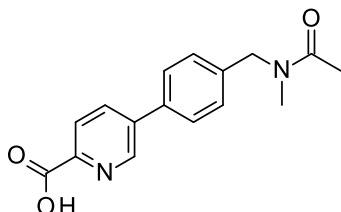
- 25 [0605] A una solución de 5-[4-(metilaminometil)fenil]piridin-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,339 mmol) en diclorometano seco (10 ml) a 0 °C (baño de hielo), se agregó trietilamina (0,095 ml, 0,679 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,036 ml, 0,509 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y luego a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró al

vacío. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 10 % en DCM) y luego se trituró con acetonitrilo obteniéndose 5-[4-[[acetil(metil)amino]metil]fenil]piridin-2-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco (95 mg, 94 %).

[0606] LC-MS (Método 1): $T_r = 0,77$ min; $m/z = 299,57$ ($M+H$)⁺

5

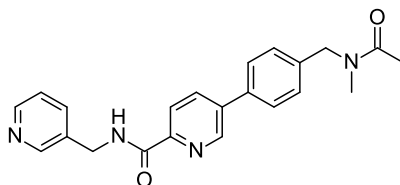
[0607] Preparación de ácido 5-[4-[[acetil(metil)amino]metil]fenil]piridin-2-carboxílico



[0608] A una solución de 4-[5-[metil(propanoil)amino]-2-piridil]benzoato de metilo (50,0 mg, 0,168 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (2 ml) y agua (0,7 ml), se agregó LiOH·H₂O (6 LiOH (11,4 mg, 0,475 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. El THF se eliminó al vacío. La capa acuosa se diluyó con agua (1 ml) y luego se acidificó con HCl 1N a pH = 2. El producto se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se concentró al vacío obteniéndose ácido 5-[4-[[acetil(metil)amino]-metil]fenil] piridin-2-carboxílico (90 mg). El producto crudo se utilizó como tal en el siguiente paso.

[0609] LC-MS (Método 1): $T_r = 0,54$ min; $m/z = 285,56$ ($M+H$)⁺

[0610] Preparación de 5-[4-[[acetil(metil)amino]metil]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-2-carboxamida (I-319)



[0611] A una solución de ácido 5-[4-[[acetil(metil)amino]metil]fenil]piridin-2-carboxílico (49,0 %, 90,0 mg, 0,155 mmol) en DCM seco (1,5 ml) se agregó DIPEA (55 μ l, 0,31 mmol), HATU (30,2 mg, 0,186 mmol) y 3-piridilmetanamina (24 μ l, 0,160 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h hasta que se completó la conversión. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 5 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) y trituración adicional con éter de dietilo proporcionó 5-[4-[[acetil(metil)amino]metil]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-2-

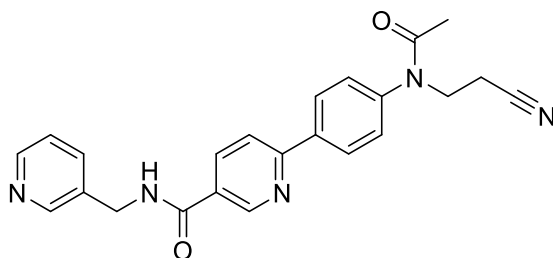
25

carboxamida en forma de sólido blanco (7 mg, 12 %).

[0612] LC-MS (Método 6): $T_r = 2,82$ min; $m/z = 375,62$ ($M+H$)⁺

[0613] ¹H RMN (500 MHz, DMSO- *d*₆, 80 °C): δ [ppm] = 2,08 (s, 3H), 2,95 (br. s., 3H), 4,57 (d, $J = 6,41$ Hz, 2H), 4,57 (s, 2H) 7,33 (dd, $J = 8,26, 5,00$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,46$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 8,46$ Hz, 3H), 8,12 (d, $J = 8,26$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 8,36, 2,23$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 4,96$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,92 (d, $J = 1,70$ Hz, 1H), 9,13 (t, $J = 6,41$ Hz, 1H).

[0614] Preparación de 6-[4-[acetil(2-cianoetil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-484)



10

[0615] A partir de ácido 6-[4-[acetil(2-cianoetil)amino]fenil]piridin-3-carboxílico (77,0 mg, 0,22 mmol, 90 %) y 3-(aminometil)piridina (31,1 mg, 0,29 mmol), la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) y la trituración con éter dietílico proporcionó 6-[4-[acetil(2-cianoetil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de sólido blanco (26 mg, 28 %).

15

[0616] LC-MS (Método 8): $T_r = 2,84$ min; $m/z = 400,16$ ($M+H$)⁺.

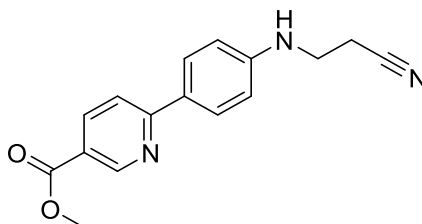
[0617] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,83 (bs, 3H), 2,73 (t, $J = 6,58$ Hz, 2H), 3,91 (t, $J = 6,58$ Hz, 2H), 4,53 (d, $J = 5,88$ Hz, 2H), 7,37 (ddd, $J = 7,80, 4,64, 0,89$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,34$ Hz, 2H), 7,75 (dd, $J = 8,05, 2,26$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,35$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 8,56$ Hz, 2H), 8,32 (dd, $J = 8,05, 2,26$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 5,07, 1,80$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 2,37$ Hz, 1H), 9,13 (dd, $J = 2,37, 0,82$ Hz, 1H), 9,32 (t, $J = 5,88$ Hz, 1H).

20

[0618] Nota: La aminación reductora (Paso 2) fue reemplazada por una adición de Michael de la siguiente manera:

25

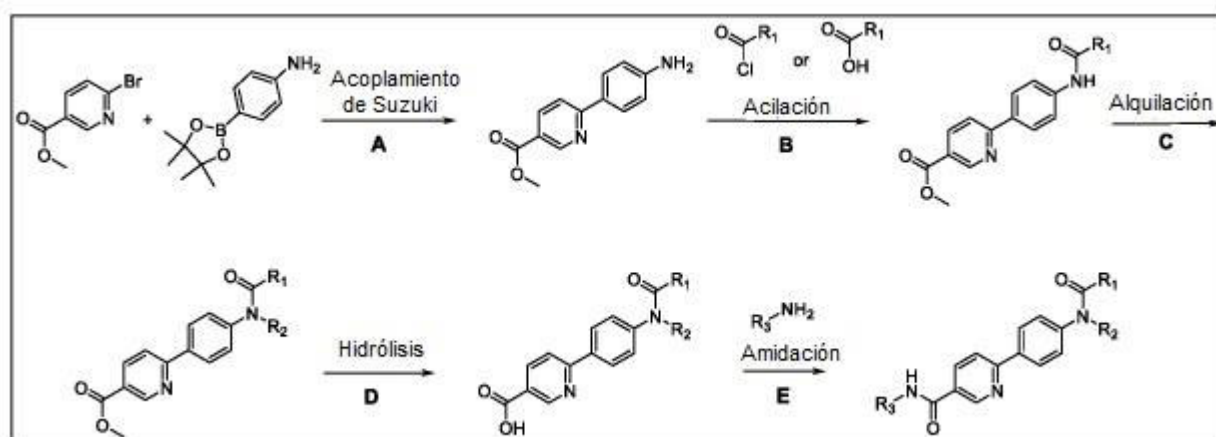
[0619] Preparación de 6-[4-(2-cianoetilamino)fenil]piridin-3-carboxilato de metilo



5 [0620] Una mezcla de 6-(4-aminofenil)piridin-3-carboxilato de metilo (200,0 mg, 0,88 mmol), but-3-enonitrilo (2,18 ml, 26,30 mmol) y AlCl_3 (234 mg, 1,75 mmol) en acetonitrilo (1,2 ml) se calentó a 60 °C durante 2 h. La MR se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 . La capa orgánica se secó y concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-60 % en ciclohexano) proporcionó 6-[4-(2-cianoetilamino)fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (64 mg, 26 %).

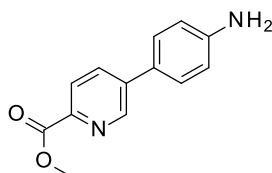
[0621] LC-MS (Método 2): $T_r = 0,93$ min; $m/z = 282,14$ ($M+H$)⁺.

10 Síntesis de acuerdo con el esquema 3.



[0622] Paso 1: Acoplamiento de Suzuki

15 [0623] Preparación de 5-(4-aminofenil)piridin-2-carboxilato de metilo



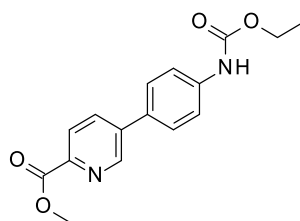
[0624] A una solución de 5-yodopiridin-2-carboxilato de metilo (274 mg, 1,0 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (200 mg, 0,91 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (7 ml) y agua (0,7 ml), se agregó K_3PO_4 (581 mg, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó

con argón durante 5 min cuando se agregó Pd(dppf)Cl₂xDCM (37 mg, 0,046 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante la noche. Después de enfriar a TA, la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo restante se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y luego con salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y se trituró con acetonitrilo obteniéndose 5-(4-aminofenil)piridin-2-carboxilato de metilo (171 mg, 82 %).

[0625] LC-MS (Método 1): T_r = 0,63 min; m/z = 229,52 (M+H)⁺

[0626] Paso 2: Acilación

10 **[0627] Preparación de 5-[4-(etoxicarbonilamino)fenil]piridin-2-carboxilato de metilo**

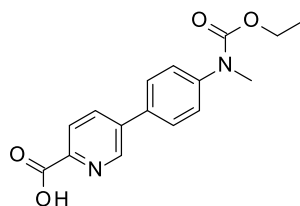


[0628] A una solución de 5-(4-aminofenil)piridin-2-carboxilato de metilo (46,0 mg, 0,202 mmol) en diclorometano seco (5 ml) a 0 °C (baño de hielo), se agregó trietilamina (56 µl, 0,40 mmol) seguido de cloroformato de etilo (0,0231 ml, 0,242 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y luego a TA durante la noche hasta la conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se lavó con solución saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró al vacío obteniéndose 5-[4-(etoxicarbonilamino)fenil]piridin-2-carboxilato de metilo crudo (60 mg). El producto crudo se utilizó como tal en un siguiente paso.

20 **[0629]** LC-MS (Método 1): T_r = 0,92 min; m/z = 301,53 (M+H)⁺

[0630] Paso 3: Alquilación

[0631] Preparación de ácido 5-[4-[etoxicarbonil(metil)amino]fenil]piridin-2-carboxílico



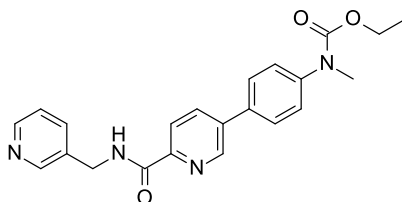
25 **[0632]** A una solución de 5-[4-(etoxicarbonilamino)fenil]piridin-2-carboxilato de metilo (60,0 mg, 0,200 mmol) en DMF seco (2 ml), se agregó NaH (16 mg, 0,40 mmol). La MR se agitó a

TA durante 10 min. Luego se agregó MeI (16 μ l, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se atenuó con solución saturada de NH_4Cl (5 ml) y se lavó con EtOAc (2x10 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 4 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 y se evaporaron al vacío, obteniéndose ácido 5-[4-[etoxicarbonil (metil)amino]fenil]piridin-2-carboxílico crudo (27 mg). Se utilizó como tal en el siguiente paso.

[0633] LC-MS (Método 1): $T_r = 0,74$ min; $m/z = 301,59$ ($M+H$)⁺

[0634] Paso 5: Amidación

10 **[0635] Preparación de N-metil-N-[4-[6-(3-piridilmetilcarbamoil)-3-piridil]fenil]-carbamato de etilo (I-330)**



[0636] A una solución de ácido 5-[4-[etoxicarbonil(metil)amino]fenil]piridin-2-carboxílico (27,0 mg, 0,0899 mmol) en diclorometano seco (2 ml), se agregaron DIPEA (32 μ l, 0,18 mmol), HATU (18 mg, 0,11 mmol), y 3-piridilmetanamina (11 μ l, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h hasta que se completó la conversión en el producto deseado. Luego se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) y trituración adicional con acetona y heptano proporcionó N-metil-N-[4-[6-(3-piridilmetilcarbamoil)-3-piridil]fenil]carbamato en forma de sólido blanco (11 mg, 31 %).

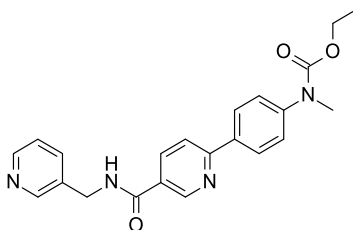
[0637] LC-MS (Método 6): $T_r = 3,76$ min; $m/z = 391,68$ ($M+H$)⁺

[0638] ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,19 (t, $J = 7,02$ Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 4,10 (q, $J = 7,02$ Hz, 2H), 4,53 (d, $J = 6,42$ Hz, 2H), 7,35 (dd, $J = 7,78, 4,70$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,39$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,18$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,39$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 8,28, 2,42$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J = 4,86, 1,44$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 1,82$ Hz, 1H), 8,97 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 9,49 (t, $J = 6,42$ Hz, 1H),

[0639] El compuesto I-389 se sintetizó siguiendo el esquema 3 y los pasos 1 a 5 correspondientes.

30 **[0640] Preparación de N-metil-N-[4-[5-(3-piridilmetilcarbamoil)-2-piridil]fenil] carbamato**

de etilo (I-389)



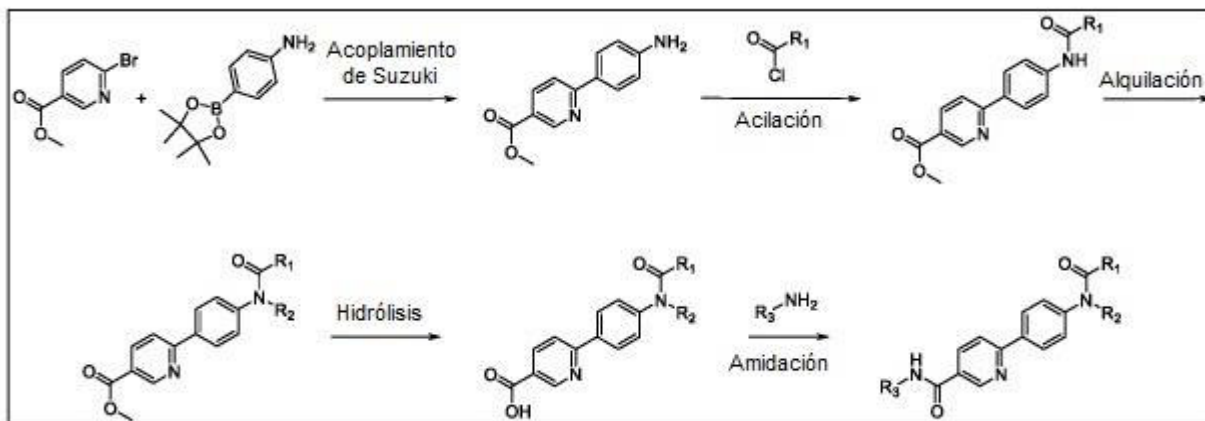
[0641] La purificación mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó N-metil-N-[4-[5-(3-piridilmetil-carbamoyl)-2-piridil]fenil]carbamato de etilo en forma de sólido blanco (44 mg, 28 %).

5 [0642] P.f. 97,4 °C

[0643] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,58$ min; $m/z = 391,25$ ($M+H$)⁺

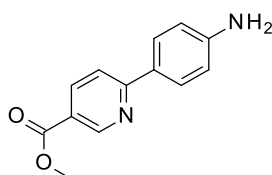
[0644] ¹H RMN (300 MHz, DMSO- *d*₆): δ [ppm] = 1,18 (t, $J = 7,05$ Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 4,10 (q, $J = 7,08$ Hz, 2H), 4,53 (d, $J = 5,57$ Hz, 2H), 7,36 (dd, $J = 7,84, 4,88$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,71$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 7,66$ Hz, 1H), 8,06 - 8,18 (m, 3H), 8,30 (dd, $J = 8,45, 2,35$ Hz, 1H),
10 8,46 (dd, $J = 4,70, 1,57$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 1,74$ Hz, 1H), 9,10 (d, $J = 1,74$ Hz, 1H), 9,29 (t, $J = 5,84$ Hz, 1H).

Síntesis de acuerdo con el esquema 4.



15 [0645] Paso 1: Acoplamiento de Suzuki

[0646] Preparación de 6-(4-aminofenil)piridin-3-carboxilato de metilo



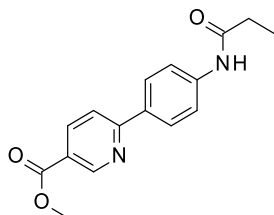
[0647] A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (10 g, 45,6 mmol) y 6-bromopiridin-3-carboxilato de metilo (11,8 g, 54,8 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano

(500 ml) y agua (50 ml), se agregó K_3PO_4 (29,1 g, 137 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 min cuando se agregó $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (1,86 g, 2,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante la noche. Después de enfriar a TA, la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo restante se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo restante se trituró con acetonitrilo obteniéndose 6-(4-aminofenil)piridin-3-carboxilato de metilo en forma de sólido marrón (6,5 g, 62 %).

[0648] LC-MS (Método 2): $T_r = 0,95$ min; $m/z = 229,59$ ($M+H$)⁺

10 **[0649] Paso 2: Acilación**

[0650] Preparación de 6-[4-(propanoilamino)fenil]piridin-3-carboxilato de metilo

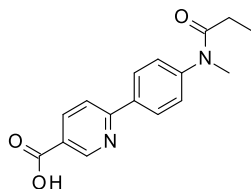


[0651] A una solución de 6-(4-aminofenil)piridin-3-carboxilato de metilo (6,5 g, 28 mmol) en diclorometano seco (200 ml) a 0 °C (baño de hielo), se agregó trietilamina (7,9 ml, 57 mmol) seguido de cloruro de propionilo (2,7 ml, 31 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y luego a TA durante 4 h hasta la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se lavó con HCl 0,1 M (2 x 300 ml). El solvente se quitó al vacío. El residuo restante se trituró con diclorometano obteniéndose 6-[4-(propanoilamino)fenil]piridin-3-carboxilato de metilo en forma de sólido naranja (7,2 g, 81 %).

[0652] LC-MS (Método 2): $T_r = 0,89$ min; $m/z = 285,65$ ($M+H$)⁺

[0653] Paso 3: Alquilación

[0654] Preparación de ácido 6-[4-[metil(propanoil)amino]fenil]piridin-3-carboxílico



[0655] A una solución de metilo 6-[4-(propanoilamino)fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (7,17g, 25,2 mmol) en tetrahidrofurano seco (400 ml), se agregó NaH (2,52 g, 63 mmol). La

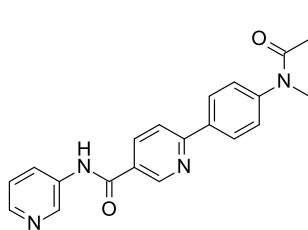
MR se agitó a TA durante 10 min. Luego se agregó MeI (9,86 ml, 50,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Después de eliminar el disolvente, se agregó agua y la solución se acidificó con HCl 1N a pH = 4. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío obteniéndose ácido 6-[4-

[metil(propanoil)amino]fenil]piridin-3-carboxílico en forma de sólido amarillo (5,3 g, 74 %).

[0656] LC-MS (Método 1): $T_r = 0,40$ min; $m/z = 285,64$ ($M+H$)⁺

[0657] Paso 5: Amidación

[0658] Preparación de 6-[4-[metil(propanoil)amino]fenil]-N-(3-piridil)piridin-3-carboxamida (I-353)



[0659] A una solución of ácido 6-[4-[metil(propanoil)amino]fenil]piridin-3-carboxílico (80 mg, 0,27 mmol) en DMF seco (10 ml), se agregaron DIPEA (94 μ L, 0,54 mmol), HATU (94 μ L, 0,54 mmol) y 3-aminopiridina (31 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 6 h hasta que se completó la conversión en el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) y trituración adicional con éter de dietilo proporcionó 6-[4-[metil(propanoil)amino]fenil]-N-(3-piridil)piridin-3-carboxamida en forma de sólido blanco (11 mg, 11 %).

[0660] P.f. 185,04 °C

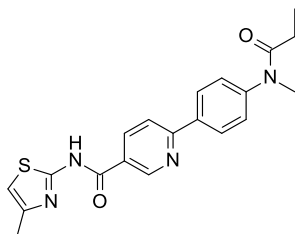
[0661] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,26$ min; $m/z = 361,67$ ($M+H$)⁺

[0662] ¹H RMN (600 MHz, DMSO- *d*₆): δ [ppm] = 0,96 (t, $J = 7,34$ Hz, 3H), 2,15 (br. s., 2H), 3,23 (s, 3H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 8,62$ Hz, 2H), 8,21 (d, $J = 8,44$ Hz, 2H), 8,26 (d, $J = 8,62$ Hz, 2H), 8,35 (dd, $J = 4,77, 1,47$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 8,25, 2,38$ Hz, 1H), 8,96 (d, $J = 2,57$ Hz, 1H), 9,23 (dd, $J = 2,29, 0,83$ Hz, 1H), 10,66 (s, 1H).

[0663] Los compuestos I-354, I-355, I-390, I-392, I-393, I-394, I-395, I-396, I-397, I-425, I-428, I-436, I-445, I-455, I-456, I-457, I-331, I-481, I-496, I-511, I-605 e I-658 se sintetizaron siguiendo

el esquema 4 y los pasos 1 a 5 correspondientes.

[0664] Preparación de 6-[4-[metil(propanoil)amino]fenil]-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-3-carboxamida (I-355)



5

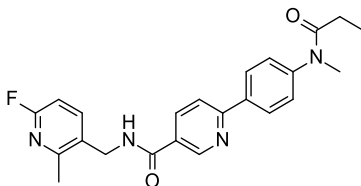
[0665] La purificación mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó 6-[4-[metil(propanoil)amino] fenil]-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido naranja (14,5 mg, 24 %).

[0666] P.f. 176,4 °C

10 **[0667]** LC-MS (Método 8): $T_r = 2,62$ min; $m/z = 381,64$ ($M+H$)⁺

[0668] ¹H RMN (300 MHz, DMSO- *d*₆): δ [ppm] 0,94 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H), 2,15 (br. s., 2H), 2,31 (d, $J = 0,87$ Hz, 3H), 3,21 (s, 3H), 6,81 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,54$ Hz, 2H), 8,10 - 8,30 (m, 3H), 8,50 (dd, $J = 8,36, 2,44$ Hz, 1H), 9,28 (d, $J = 1,57$ Hz, 1H), 12,83 (br. s., 1H).

15 **[0669] Preparación de N-[(6-fluoro-2-metil-3-piridil)metil]-6-[4-[metil(propanoil)amino] fenil] piridin-3-carboxamida (I-390)**

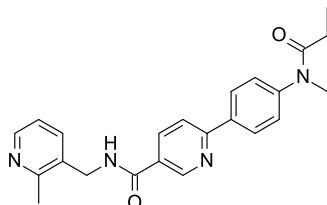


20 **[0670]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) y trituración adicional con hexano proporcionó N-[(6-fluoro-2-metil-3-piridil)metil]-6-[4-[metil(propanoil)-amino]fenil] piridin-3-carboxamida en forma de sólido blanco (32 mg, 74 %).

[0671] LC-MS (Método 3): $T_r = 3,56$ min; $m/z = 407,68$ ($M+H$)⁺

25 **[0672]** ¹H RMN (300 MHz, DMSO- *d*₆): δ ppm 0,94 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H), 2,12 (br. s., 2H), 3,20 (s, 3H), 4,50 (d, $J = 5,40$ Hz, 2H), 6,96 (dd, $J = 8,36, 2,79$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,54$ Hz, 2H), 7,84 (t, $J = 8,36$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,19$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 8,71$ Hz, 2H), 8,31 (dd, $J = 8,27, 2,00$ Hz, 1H), 9,12 (d, $J = 1,92$ Hz, 1H), 9,20 (t, $J = 5,40$ Hz, 1H).

[0673] Preparación de 6-[4-[metil(propanoil)amino]fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-392)

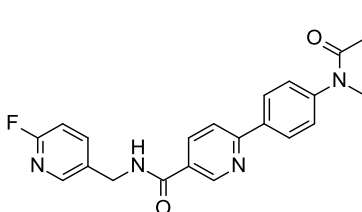


5 **[0674]** La purificación mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó 6-[4-[metil(propanoil)amino]fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido blanco (35 mg, 50 %).

[0675] LC-MS (Método 4): $T_r = 1,28$ min; $m/z = 389,72$ ($M+H$)⁺

10 **[0676]** ¹H RMN (500 MHz, DMSO- *d*₆): δ [ppm] = 0,94 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H), 2,05 – 2,21 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 4,51 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 7,20 (dd, $J = 5,1, 7,9$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,31-8,36 (m, 2H), 9,14 (d, $J = 1,88$ Hz, 1H), 9,21 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H).

15 **[0677] Preparación de N-[(6-fluoro-3-piridil)metil]-6-[4-[metil(propanoil)amino]fenil]piridin-3-carboxamida (I-393)**



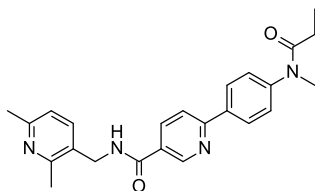
[0678] La purificación mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó N-[(6-fluoro-3-piridil)metil]-6-[4-[metil(propanoil)amino]fenil]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido blanco (27 mg, 23 %).

20 **[0679]** LC-MS (Método 8): $T_r = 3,44$ min; $m/z = 393,73$ ($M+H$)⁺

[0680] ¹H RMN (300 MHz, DMSO- *d*₆): δ [ppm] = 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 2,03 – 2,21 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 4,53 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 7,16 (dd, $J = 2,8, 8,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,96 (dt, $J = 2,5, 8,2$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,21-8,24 (m, 1H), 8,30 (dd, $J = 2,4, 8,3$ Hz, 1H), 9,11 (d, $J = 2,07$ Hz, 1H), 9,30 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H).

25

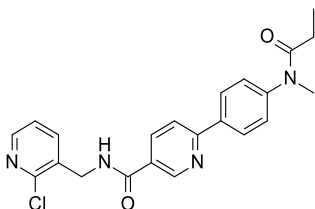
[0681] Preparación de N-[(2,6-dimetil-3-piridil)metil]-6-[4-[metil(propanoil)amino]fenil]piridin-3-carboxamida (I-394)

piridin-3-carboxamida (I-394)

[0682] La purificación mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó N-[(2,6-dimetil-3-piridil)metil]-6-[4-[metil(propanoil)amino]fenil] piridin-3-carboxamida en forma de un sólido blanco (29 mg, 30 %).

[0683] LC-MS (método 8): $T_r = 2,51$ min; $m/z = 403,76$ ($M+H$)⁺

[0684] ¹H RMN (300 MHz, DMSO- *d*₆): δ [ppm] = 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,04 – 2,21 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 4,46 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,31 (dd, $J = 2,2, 8,4$ Hz, 1H), 9,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 9,14 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H).

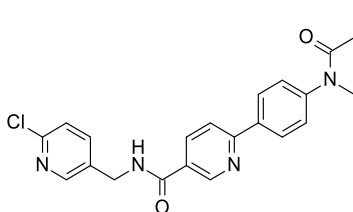
[0685] Preparación de N-[(2-cloro-3-piridil)metil]-6-[4-[metil(propanoil)amino]fenil] piridin-3-carboxamida (I-395)

[0686] La purificación mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó N-[(2-cloro-3-piridil)metil]-6-[4-[metil(propanoil)amino]fenil]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido blanco (30 mg, 50 %).

[0687] LC-MS (Método 6): $T_r = 3,44$ min; $m/z = 409,14$ ($M+H$)⁺

[0688] ¹H RMN (300 MHz, DMSO- *d*₆): δ [ppm] 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 2,13 (bs, 2H), 3,21 (s, 3H), 4,56 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,85 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,38 – 8,30 (m, 2H), 9,15 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 9,33 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H).

[0689] Preparación de N-[(6-cloro-3-piridil)metil]-6-[4-[metil(propanoil)amino]fenil] piridin-3-carboxamida (I-396)



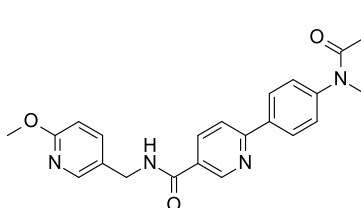
[0690] La purificación mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó N-[(6-cloro-3-piridil)metil]-6-[4-[metil(propanoil)amino]fenil]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido blanco (45 mg, 79 %).

5 **[0691]** LC-MS (Método 6): $T_r = 1,28$ min; $m/z = 389,72$ ($M+H$)⁺

[0692] ¹H RMN (300 MHz, DMSO- *d*₆): δ [ppm] 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 2,15 (bs, 2H), 3,21 (s, 3H), 4,54 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,31 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,12 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 9,33 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H).

10

[0693] Preparación de N-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-6-[4-[metil(propanoil)amino]fenil]piridin-3-carboxamida (I-397)



[0694] La purificación mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó N-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-6-[4-[metil(propanoil)amino]fenil]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido blanco (38 mg, 67 %).

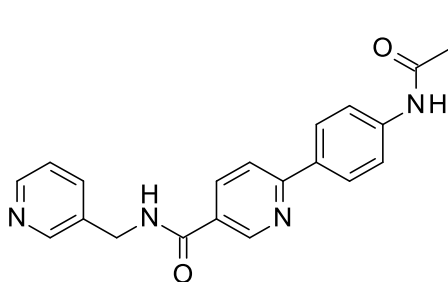
15

[0695] LC-MS (Método 6): $T_r = 3,40$ min; $m/z = 405,22$ ($M+H$)⁺

[0696] ¹H RMN (300 MHz, DMSO- *d*₆): δ [ppm] 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,14 (bs, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,45 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,70 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,30 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 9,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,24 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H).

20

[0697] Preparación de 6-[4-(propanoilamino)fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-354)

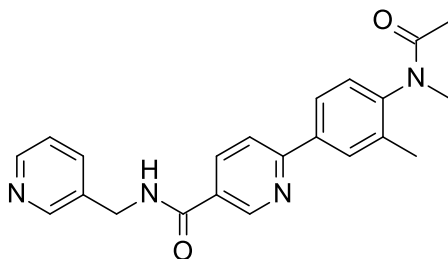


[0698] La purificación mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó 6-[4-(propanoilamino)fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de sólido blanco (4 mg, 7 %).

5 **[0699]** LC-MS (Método 8): $T_r = 2,95$ min; $m/z = 361,67$ ($M+H$)⁺

[0700] ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,09 (t, $J = 7,58$ Hz, 3H), 2,35 (q, $J = 7,61$ Hz, 2H), 4,53 (d, $J = 5,57$ Hz, 2H), 7,36 (dd, $J = 7,75, 4,79$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,71$ Hz, 3H), 8,02 (d, $J = 8,01$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,71$ Hz, 2H), 8,26 (dd, $J = 8,36, 2,26$ Hz, 1H), 8,43 - 8,50 (m, 1H), 8,57 (d, $J = 1,57$ Hz, 1H), 9,07 (d, $J = 1,57$ Hz, 1H), 9,28 (t, $J = 5,75$ Hz, 1H), 10,07 (s, 1H).

[0701] Preparación de 6-[4-[acetil(metil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-425)

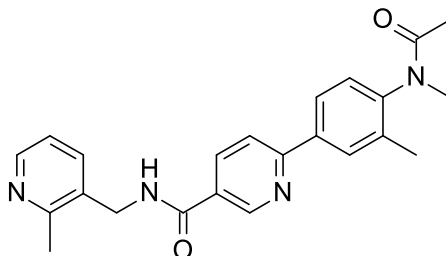


15 **[0702]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(metil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de una pasta naranja (14 mg, 24 %).

[0703] LC-MS (Método 4): $T_r = 1,17$ min; $m/z = 375,40$ ($M+H$)⁺

20 **[0704]** ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,69 (s, 3H) 2.28 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 4,55 (d, $J = 5,81$ Hz, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 8,26$, 1H), 8,05 (d, $J = 8,99$, 1H), 8,11 - 8,18 (m, 2H), 8,32 (dd, $J = 2,11, 8,45$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 4,53$ Hz, 1H), 8,59 (br.s., 1H), 9,13 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 9,33 (t, $J = 5,80$ Hz, 1H).

[0705] Preparación de 6-[4-[acetil(metil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-428)

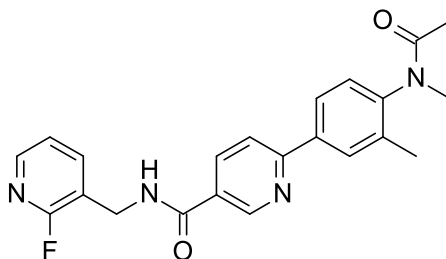


5 **[0706]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(metil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de sólido blanco (18 mg, 31 %).

[0707] LC-MS (Método 6): $T_r = 3,04$ min; $m/z = 389,16$ ($M+H$)⁺

10 **[0708]** ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,69 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 4,52 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 7,21 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,39 – 8,29 (m, 2H), 9,14 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 9,22 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H).

[0709] Preparación de 6-[4-[acetil(metil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-fluoro-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-436)



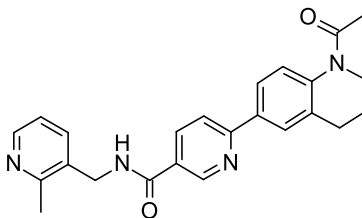
15

[0710] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(metil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-fluoro-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de sólido blanco (25 mg, 22 %).

[0711] LC-MS (Método 6): $T_r = 3,21$ min; $m/z = 393,13$ ($M+H$)⁺

20 **[0712]** ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,69 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 4,54 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,95 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,20 – 8,12 (m, 3H), 8,33 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 9,13 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 9,33 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H).

[0713] Preparación de 6-[4-[acetil(metil)amino]-3-etil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-445)

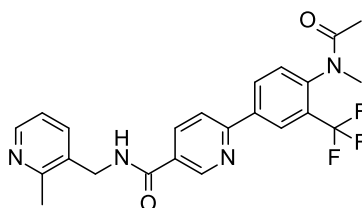


[0714] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) y trituración adicional con éter de dietilo proporcionó 6-[4-[acetil(metil)amino]-3-etil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de sólido blanco (62 mg, 62 %).

[0715] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,27$ min; $m/z = 403,16$ ($M+H$)⁺

[0716] ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,60 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 4,52 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 7,21 (dd, $J = 7,5, 5,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 2H), 9,15 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,22 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H).

[0717] Preparación de 6-[4-[acetil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-455)



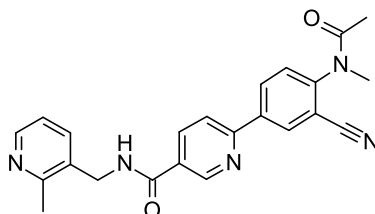
[0718] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de sólido blanco (18 mg, 22 %).

[0719] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,48$ min; $m/z = 443,07$ ($M+H$)⁺

[0720] ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros a 25 °C): δ [ppm] = 1,68 y 2,18 (s, 3H), 2,53 (s, 3H) 3,10 y 3,27 (s, 3H), 4,52 (d, $J = 5,84$ Hz, 2H), 7,63 (dd, $J = 7,70, 1,67$ Hz, 1H), 7,57 y 7,77 (d, $J = 8,38$ Hz, 1H), 8,25 y 8,30 (dd, $J = 8,29, 0,80$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 4,77, 1,55$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 2,22$ Hz, 1 H), 8,36 y 8,40 (d, $J = 2,02$ Hz, 1 H), 8,48 y 8,55 (dd, $J = 8,29, 1,96$ Hz, 1H), 8,49 y 8,59 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 9,16 y 9,18 (dd, $J = 2,02, 0,80$ Hz, 1H),

9,26 (t, $J = 5,84$ Hz, 1H).

[0721] Preparación de 6-[4-[acetil(metil)amino]-3-ciano-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-456)



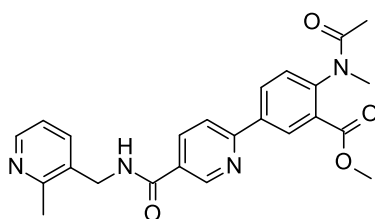
5

[0722] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(metil) amino]-3-ciano-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de sólido blanco (10 mg, 15 %).

[0723] LC-MS (Método 2): $T_r = 0,73$ min; $m/z = 400,10$ ($M+H$)⁺

10 **[0724]** ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,82 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 4,52 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,63 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,33-8,35 (m, 1H), 8,40 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,26 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H).

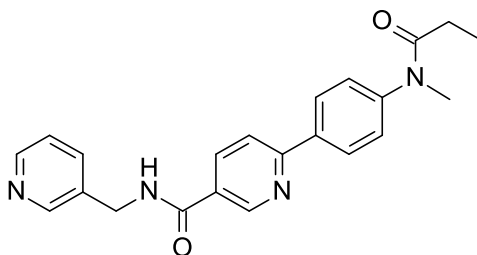
15 **[0725] Preparación de 2-[acetil(metil)amino]-5-[5-[(2-metil-3-piridil) metilcarbamoil]-2-piridil]benzoato de metilo (I-457)**



20 **[0726]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 2-[acetil(metil)amino]-5-[5-[(2-metil-3-piridil)metilcarbamoil]-2-piridil]-benzoato de metilo en forma de sólido blanco (2 mg, 3 %).

[0727] LC-MS (Método 2): $T_r = 0,74$ min; $m/z = 433,12$ ($M+H$)⁺

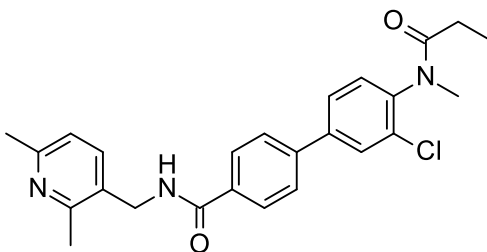
25 **[0728]** ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,65 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 7,21 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,62-7,65 (m, 2H), 8,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,26 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H).

[0729] 6-[4-[Metil(propanoil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-331)

[0730] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida proporcionó 6-[4-[metil(propanoil) amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (50 mg) en forma de sólido
5 incoloro. P.f. = 115,7 °C.

[0731] LC-MS (Método 2): T_r = 0,75 min; m/z = 375,64 ($M+H$)⁺.

[0732] ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,13 (br. s., 2H), 3,21 (s, 3H),
4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 7,6
Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,32 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 8,49
10 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,28 - 9,38 (m, 1H).

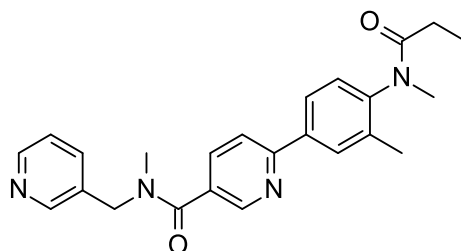
[0733] 4-[3-cloro-4-[metil(propanoil)amino]fenil]-N-[(2,6-dimetil-3-piridil)metil]benzamida (I-481)

[0734] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH
al 10 % en DCM) proporcionó 4-[3-cloro-4-[metil(propanoil)amino]fenil]-N-[(2,6-dimetil-3-
piridil)metil]benzamida en forma de sólido amorfo blanco (465 mg, 69 %).

[0735] LC-MS (Método 8): T_r = 4,05 min; m/z = 436,20 ($M+H$)⁺.

[0736] ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,93 (t, J = 7,83 Hz, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,99 (m, 1H),
2,38 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 4,44 (d, J = 5,71 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,81
Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,24, 2,18 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,50 Hz, 2H),
7,97-8,02 (m, 3H), 9,04 (t, J = 5,71 Hz, 1H).

[0737] N-metil-6-[3-metil-4-[metil(propanoil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-

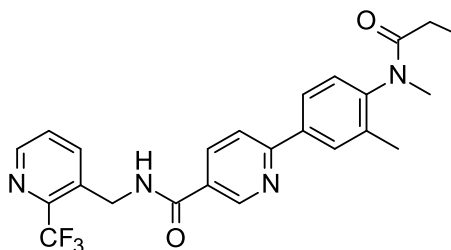
carboxamida (I-496)

[0738] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 5 % en DCM) proporcionó N-metil-6-[3-metil-4-[metil(propanoil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de sólido amorfo blanco (25 mg, 30 %).

[0739] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,31$ min; $m/z = 403,20$ ($M+H$)⁺.

[0740] ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,90 (t, $J = 7,90$ Hz, 3H), 1,73-2,02 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 7,31 - 7,45 (m, 2H), 7,62-7,84 (m, 1H), 7,88-8,15 (m, 4H), 8,51 (d, $J = 4,60$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 4,53$ Hz, 1H), 8,60 (br.s., 0,5H), 8,79 (br.s., 0,5H).

[0741] 6-[3-Metil-4-[metil(propanoil)amino]fenil]-N-[[2-(trifluorometil)-3-piridil]metil]piridin-3-carboxamida (I-511)

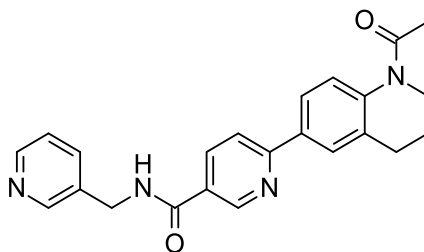


[0742] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[3-metil-4-[metil(propanoil)amino]fenil]-N-[[2-(trifluorometil)-3-piridil]metil]piridin-3-carboxamida en forma de sólido amorfo blanco (41,1 mg, 39 %).

[0743] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,96$ min; $m/z = 457,11$ ($M+H$)⁺.

[0744] ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,84 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H), 1,98 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 4,72 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 7,9, 4,7$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,14 – 8,19 (m, 2H), 8,35 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 9,16 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 9,39 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H).

[0745] 6-[4-[Acetil(metil)amino]-3-etil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-605)

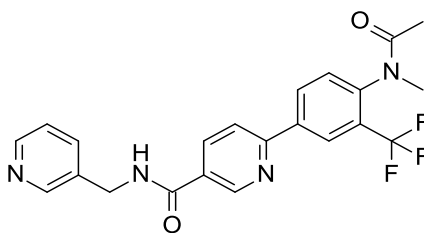


[0746] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(metil)amino]-3-etil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de sólido amorfo blanco (25 mg, 19 %).

5 **[0747]** LC-MS (método 8): $T_r = 3,17$ min; $m/z = 389,22$ ($M+H$)⁺.

[0748] ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 (t, $J = 7,48$ Hz, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,60 (q, $J = 7,63$ Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 4,55 (d, $J = 5,80$ Hz, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 7,63$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,24, 2,14$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 2,14$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,39, 2,29$ Hz, 1H), 8,49 (dd, $J = 4,73, 1,37$ Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,14 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H),
10 9,33 (t, $J = 5,80$ Hz, 1H).

[0749] 6-[4-[Acetil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-658)

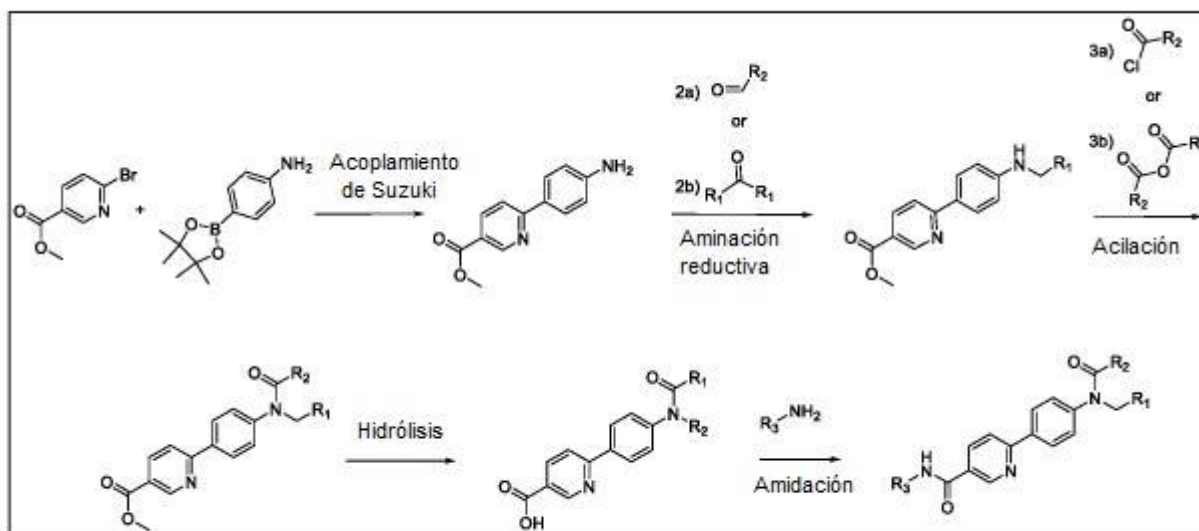


15 **[0750]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-10 % en EtOAc) proporcionó 6-[4-[acetil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de sólido amorfo blanco (21 mg, 35 %).

[0751] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,33$ min; $m/z = 429,52$ ($M+H$)⁺.

[0752] ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,68 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 4,55 (m, 2H), 7,37 (m, 1H),
20 7,77 (m, 2H), 8,20-8,4 (m, 2H), 8,47 (m, 1H), 8,5-8,67 (m, 3H), 9,17 (m, 1H), 9,37 (m, 1H).

Síntesis de acuerdo con el esquema 5.

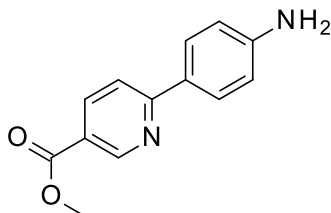


2b.i) $NaBH(OAc)_3$, Na_2SO_4 , AcOH o 2b.ii) $InCl_3$, Et_3SiH , MeOH

Esquema 5 con procedimientos 2a/3a

[0753] Paso 1: Acoplamiento de Suzuki (de acuerdo con el esquema 1, paso 1)

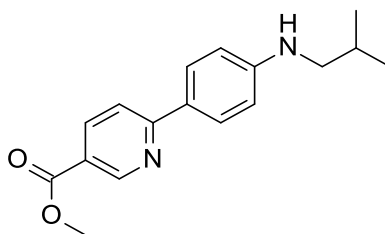
5 [0754] 6-(4-aminofenil)piridin-3-carboxilato de metilo



10 [0755] A partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (10 g, 45,6 mmol) y 6-bromopiridin-3-carboxilato de metilo (11,8 g, 54,8 mmol), la trituration con ACN proporcionó 6-(4-aminofenil)piridin-3-carboxilato de metilo en forma de sólido marrón (6,5 g, 63 %). LC-MS (Método 2): $T_r = 0,95$ min; $m/z = 227,44$ ($M+H$)⁺.

[0756] Paso 2: Aminación reductora (de acuerdo con el esquema 1, paso 4)

[0757] 6-[4-(isobutilamino)fenil]piridin-3-carboxilato de metilo

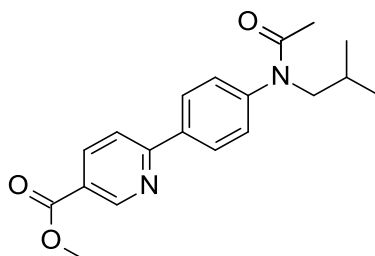


[0758] A partir de 6-(4-aminofenil)piridin-3-carboxilato (400 mg, 1,51 mmol) e isobutiraldehído (179 μ l, 1,96 mmol), la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-60 % en ciclohexano) proporcionó 6-[4-(isobutilamino)fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (350 mg, 61 %).

5 **[0759]** LC-MS (Método 2): T_r = 1,29 min; m/z = 285,10 (M+H)⁺.

[0760] Paso 3a: Acilación (de acuerdo con el esquema 1, paso 5)

[0761] 6-[4-[acetil(isobutil)amino]fenil]piridin-3-carboxilato de metilo



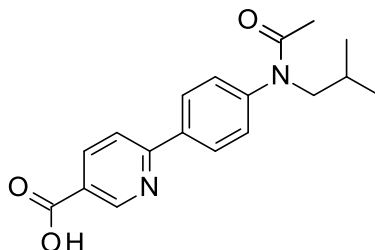
10 **[0762]** Acilación a partir de 6-[4-(isobutilamino)fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,35 mmol) y cloruro de acetilo (75 μ l, 1,1 mmol) proporcionó 6-[4-[acetil(isobutil)amino]fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (115 mg) que se usó como tal en el siguiente paso.

[0763] LC-MS (Método 2): T_r = 1,11 min; m/z = 327,08 (M+H)⁺.

15

[0764] Paso 4: Hidrólisis (de acuerdo con el esquema 1, paso 2)

[0765] Ácido 6-[4-[acetil(isobutil)amino]fenil]piridin-3-carboxílico



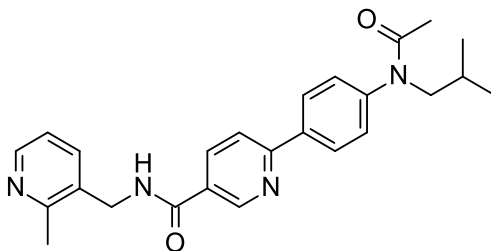
20 **[0766]** La hidrólisis proporcionó ácido 6-[4-[acetil(isobutil)amino]fenil]piridin-3-carboxílico (110 mg) que se usó como tal en el siguiente paso.

[0767] LC-MS (Método 2): T_r = 0,49 min; m/z = 313,09 (M+H)⁺.

[0768] Paso 5: Amidación (de acuerdo con el esquema 2, paso 5)

[0769] 6-[4-[Acetil(isobutil)amino]fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida

(I-467)

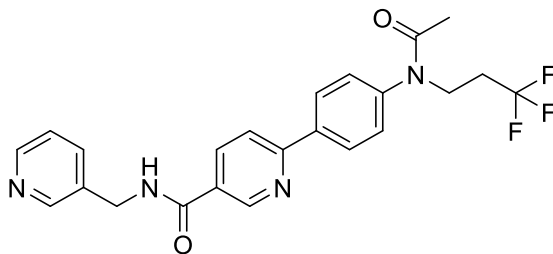


[0770] A partir de ácido 6-[4-[acetil(isobutil)amino]fenil]piridin-3-carboxílico (110 mg, 0,282 mmol) y 3-piridilmetanamin-2-metilo (0,0434 ml, 0,366 mmol), la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(isobutil)amino]fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (42 mg, 35 %) en forma de sólido amorfo blanco.

[0771] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,68$ min; $m/z = 417,16$ ($M+H$)⁺.

[0772] ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,84 (d, $J = 6,64$ Hz, 6H), 1,63 (m, 1H), 1,81 (bs, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,55 (d, $J = 7,61$ Hz, 2H), 4,51 (d, $J = 5,64$ Hz, 2H), 7,18 (dd, $J = 7,57, 4,78$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,34$ Hz, 2H), 7,63 (dd, $J = 7,58, 1,48$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,60$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 8,60$ Hz, 2H), 8,31-8,34 (m, 2H), 9,13 (dd, $J = 2,25, 0,79$ Hz, 1H), 9,21 (t, $J = 5,64$ Hz, 1H).

[0773] 6-[4-[Acetil(3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-482)



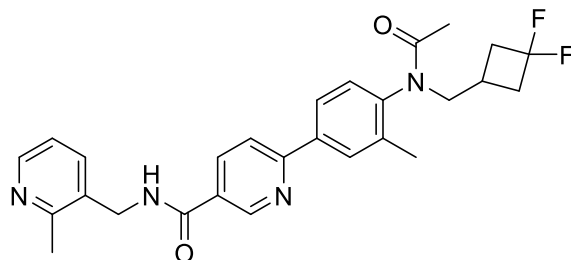
[0774] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) y la coevaporación a partir del dietiléter proporcionó 6-[4-[acetil(3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo amarillento (55,4 mg, 49 %).

[0775] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,42$ min; $m/z = 443,19$ ($M+H$)⁺.

[0776] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,82 (s, 3H), 2,52 (bs, 2H), 3,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,55 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 7,38 (ddd, $J = 7,8, 4,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,77 (ddd, $J = 7,8, 2,3, 1,7$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,34 (dd, $J = 8,4,$

2,3 Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1H), 8,59 (dd, $J = 2,3, 0,7$ Hz, 1H), 9,14 (dd, $J = 2,3, 0,8$ Hz, 1H), 9,33 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H).

5 **[0777] 6-[4-[Acetil-[(3,3-difluorociclobutil)metil]amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-485)**

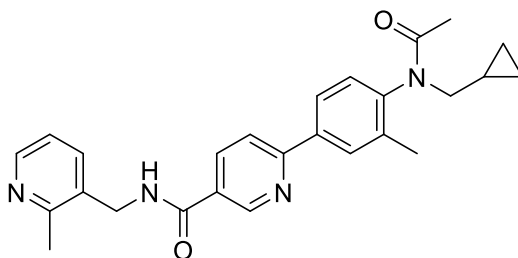


10 **[0778]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) y la coevaporación a partir de dietiléter proporcionó 6-[4-[acetil-[(3,3-difluorociclobutil)metil] amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridina-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo amarillento (9,3 mg, 38 %).

[0779] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,81$ min; $m/z = 479,19$ ($M+H$)⁺.

15 **[0780]** ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,69 (s, 3H), 2,16-2,34 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,56-2,70 (m, 2H), 3,35-3,39 (m, 1H), 4,09-4,14 (m, 1H), 4,52 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 7,18 – 7,23 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,31 – 8,36 (m, 2H), 9,14 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 9,22 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H).

[0781] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-488)

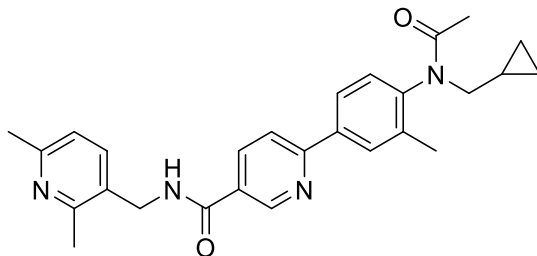


20 **[0782]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) y adicionalmente mediante HPLC prep. (Método 9) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil) metil]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (4 mg, 3 %).

25 **[0783]** LC-MS (Método 8): $T_r = 3,53$ min; $m/z = 429,34$ ($M+H$)⁺.

[0784] ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 0,02-0,09 (m, 2H), 0,35-0,43 (m, 2H), 0,87-0,94 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,16-3,22 (m, 2H), 3,67-3,74 (m, 2H), 4,52 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,18 – 7,23 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,31 – 8,36 (m, 2H), 9,14 (s, 1H), 9,20-9,27 (m, 1H).

[0785] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2,6-dimetil-3-piridil) metil]piridin-3-carboxamida (I-489)

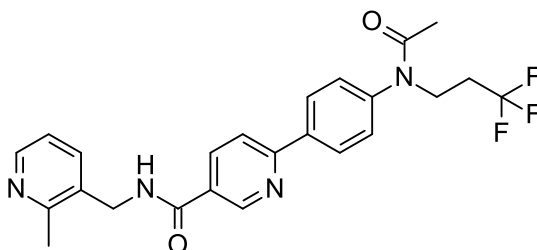


[0786] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en EtOAc) y adicionalmente mediante HPLC prep. (Método 9) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2,6-dimetil-3-piridil) metil]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (4 mg, 3 %).

[0787] LC-MS (Método 8): T_r = 3,83 min; m/z = 443,29 ($M+H$) $^+$.

[0788] ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 0,01-0,09 (m, 2H), 0,35-0,43 (m, 2H), 0,87-0,95 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,50 (señal bajo DMSO, 3H), 3,16-3,22 (m, 2H), 3,67-3,74 (m, 2H), 4,47 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,17 (t, J = 5,3 Hz, 1H).

[0789] 6-[4-[Acetil(3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-499)



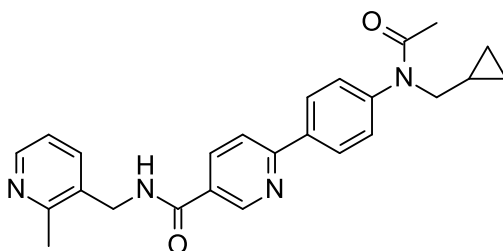
[0790] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) y la coevaporación a partir de dietiléter proporcionó 6-[4-[acetil(3,3,3-

trifluoropropil)amino]fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (20 mg, 34 %).

[0791] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,64$ min; $m/z = 457,11$ ($M+H$)⁺.

[0792] ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,82 (s, 3H), 2,50 (señal bajo DMSO, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,52 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 7,21 (dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,31 – 8,37 (m, 2H), 9,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 9,22 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H).

[0793] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-500)

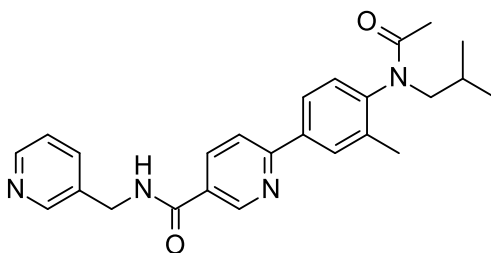


[0794] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en EtOAc) y adicionalmente mediante HPLC prep. (Método 9) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (12 mg, 10 %).

[0795] LC-MS (Método 4): $T_r = 1,45$ min; $m/z = 415,15$ ($M+H$)⁺.

[0796] ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,05 (m, 2H), 0,37 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 1,80 (bs, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,54 (d, $J = 7,01$ Hz, 2H), 4,52 (d, $J = 5,62$ Hz, 2H), 7,20 (dd, $J = 7,89, 4,91$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,64$ Hz, 2H), 7,63 (dd, $J = 7,36, 1,49$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,11$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 8,45$ Hz, 2H), 8,33 (m, 2H), 9,13 (d, $J = 2,15$ Hz, 1H), 9,22 (t, $J = 5,62$ Hz, 1H).

[0797] 6-[4-[Acetil(isobutil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-594)

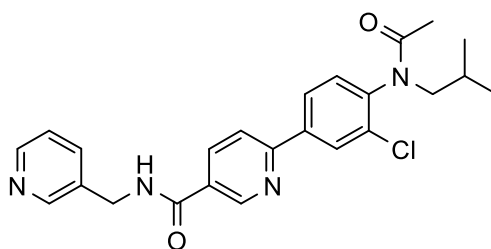


[0798] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) y trituración a partir del dietiléter proporcionó 6-[4-[acetil(isobutil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (35 mg, 42 %).

5 **[0799]** LC-MS (Método 2): $T_r = 0,90$ min; $m/z = 417,23$ ($M+H$)⁺.

[0800] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,85 (d, $J = 6,79$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 6,79$ Hz, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,69 - 1,76 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,86 (dd, $J = 13,33, 6,01$ Hz, 1H), 3,90 (dd, $J = 13,41, 8,71$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 5,75$ Hz, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,73 - 7,78 (m, 1H), 8,01 - 8,08 (m, 1H), 8,09 - 8,18 (m, 2H), 8,32 (dd, $J = 8,27, 2,35$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 4,70, 1,74$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 1,74$ Hz, 1H), 9,12 (d, $J = 1,74$ Hz, 1H), 9,32 (t, $J = 5,75$ Hz, 1H).

[0801] 6-[4-[Acetil(isobutil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-599)

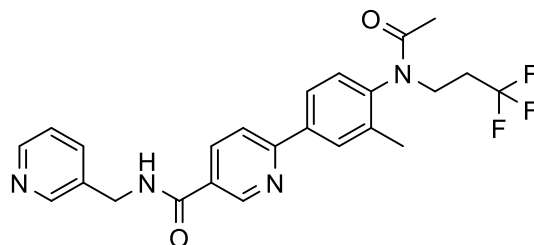


15 **[0802]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(isobutil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (43 mg, 47 %).

[0803] LC-MS (Método 8): $T_r = 4,01$ min; $m/z = 437,13$ ($M+H$)⁺.

20 **[0804]** ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,88 (dd, $J = 8,19, 6,79$ Hz, 6H), 1,67 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 5,70$ Hz, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,63 (d, $J = 8,36$ Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,19-8,25 (m, 2H), 8,35 (dd, $J = 8,36, 2,26$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 2,09$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 4,88, 1,57$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,14 (d, $J = 2,09$ Hz, 1H), 9,35 (t, $J = 5,70$ Hz, 1H).

25 **[0805]** 6-[4-[Acetil(3,3,3-trifluoropropil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-601)

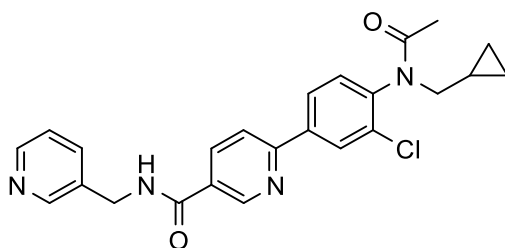


[0806] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) y la coevaporación a partir de dietiléter proporcionó 6-[4-[acetil(3,3,3-trifluoropropil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (24 mg, 30 %).

[0807] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,70$ min; $m/z = 457,31$ ($M+H$)⁺.

[0808] ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,70 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,52-2,65 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 1H), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 5,80$ Hz, 2H), 7,38 (dd, $J = 7,63, 4,88$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,93$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,39, 1,68$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,39, 2,29$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 4,88, 1,22$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,13 (d, $J = 1,53$ Hz, 1H), 9,33 (t, $J = 5,95$ Hz, 1H).

[0809] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-602)

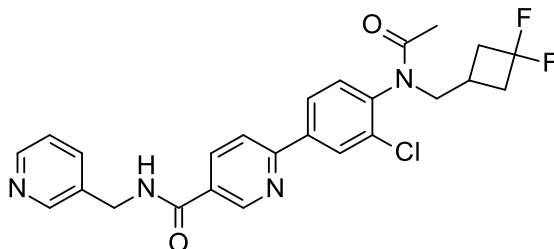


[0810] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (67 mg, 66 %).

[0811] LC-MS (método 8): $T_r = 3,77$ min; $m/z = 435,22$ ($M+H$)⁺.

[0812] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,01-0,08 (m, 2H), 0,30-0,43 (m, 2H), 0,81-0,96 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 3,22 (dd, $J = 13,93, 7,32$ Hz, 1H), 3,73 (dd, $J = 13,93, 6,97$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 5,75$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J = 7,75, 4,79$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,19$ Hz, 1H), 7,76 (dt, $J = 7,88, 1,81$ Hz, 1H), 8,19-8,26 (m, 2H), 8,32-8,38 (m, 1H), 8,40 (d, $J = 1,92$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 4,70, 1,57$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 1,92$ Hz, 1H), 9,14 (d, $J = 1,92$ Hz, 1H), 9,35 (t, $J = 4,54$ Hz, 1H).

[0813] 6-[4-[Acetil-[(3,3-difluorociclobutil)metil]amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-603)

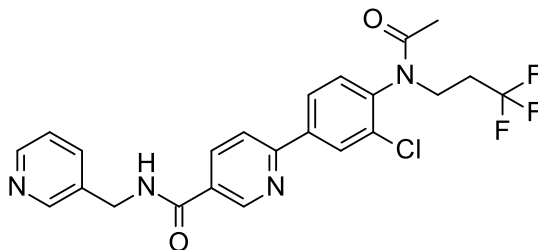


5 **[0814]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil-[(3,3-difluorociclobutil)metil]amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (25 mg, 64 %).

[0815] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,95$ min; $m/z = 485,16$ ($M+H$)⁺.

10 **[0816]** ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,74 (s, 3H), 2,21-2,34 (m, 3H) 2,55-2,67 (m, 2H), 3,58 (dd, $J = 14,04$, 6,71 Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 14,04$, 6,71 Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 5,80$ Hz, 2H), 7,38 (dd, $J = 7,63$, 4,88 Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,77 (br d, $J = 7,93$ Hz, 1H), 8,22-8,26 (m, 2H), 8,35 (br d, $J = 2,14$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 2,14$ Hz, 1H), 8,46-8,49 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,15 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H), 9,36 (t, $J = 5,80$ Hz, 1H).

15 **[0817] 6-[4-[Acetil(3,3,3-trifluoropropil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-604)**



20 **[0818]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(3,3,3-trifluoropropil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (37 mg, 66 %).

[0819] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,95$ min; $m/z = 477,14$ ($M+H$)⁺.

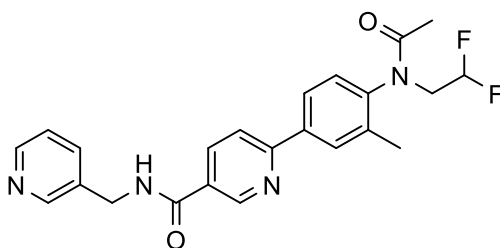
[0820] ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,75 (s, 3H), 2,53-2,60 (m, 2H), 3,47 (dt, $J = 14,27$, 7,36 Hz, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 5,80$ Hz, 2H), 7,38 (dd, $J = 7,63$, 4,88 Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,77 (br d, $J = 7,63$ Hz, 1H), 8,23-8,28 (m, 2H), 8,36 (dd, $J = 8,24$, 2,14

Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 3,97$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,16 (d, $J = 1,53$ Hz, 1H), 9,36 (t, $J = 5,80$ Hz, 1H).

[0821] 6-[4-[Acetil(2,2-difluoroetil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)

piridin-3-

5 carboxamida (I-608)*



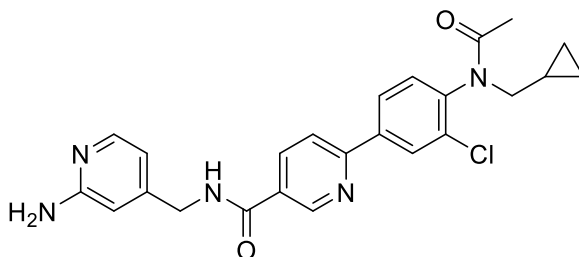
[0822] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(2,2-difluoroetil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (26 mg, 67 %).

10 **[0823]** LC-MS (Método 8): $T_r = 3,38$ min; $m/z = 425,09$ ($M+H$)⁺.

[0824] ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,75 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,64-3,74 (m, 1H), 4,18-4,31 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 5,49$ Hz, 2H), 6,23 (t, $J = 55,00$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,78, 4,73$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,60$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,09, 1,98$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,55$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,24, 2,44$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 4,81$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,13 (d, $J = 2,14$ Hz, 1H), 9,33 (t, $J = 5,80$ Hz, 1H).

* El paso de aminación reductora se reemplazó por el mismo procedimiento descrito para I-449 anterior. A partir de 6-(4-amino-3-metil-fenil)piridin-3-carboxilato de metilo (250 mg, 1,01 mmol) y 1-etoxi-2,2-difluoro-etanol (140 mg, 1,11 mmol), la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 60 % en ciclohexano) proporcionó 6-[4-(2,2-difluoroetilamino)-3-metil-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo en forma de pasta amarilla (100 mg, 27 %). LC-MS (Método 2): $T_r = 1,12$ min, $m/z = 307,12$ ($M+H$)⁺.

[0825] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-[(2-amino-4-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-674)



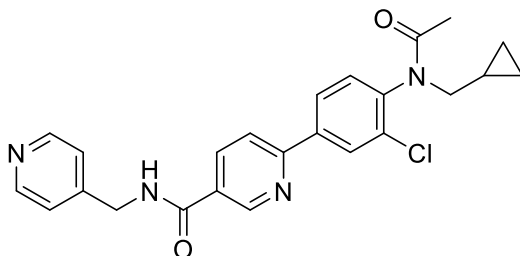
25 **[0826]** La purificación mediante HPLC prep. (Método 11) proporcionó 6-[4-

[acetil(ciclopropilmetil) amino]-3-cloro-fenil]-N-[(2-amino-4-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (5,6 mg, 8 %).

[0827] LC-MS (Método 7): $T_r = 2,87$ min; $m/z = 450,59$ ($M+H$)⁺.

[0828] ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,01-0,08 (m, 2H), 0,33-0,40 (m, 2H), 0,82-0,94 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 3,18-3,27 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 1H), 4,37 (d, $J = 5,86$ Hz, 2H), 5,86 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,43 (d, $J = 5,29$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,29$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 5,29$ Hz, 1H), 8,20-8,27 (m, 2H), 8,36 (dd, $J = 8,37, 2,28$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 2,03$ Hz, 1H), 9,16 (d, $J = 1,93$ Hz, 1H), 9,27 (t, $J = 5,79$ Hz, 1H).

[0829] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(4-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-676)

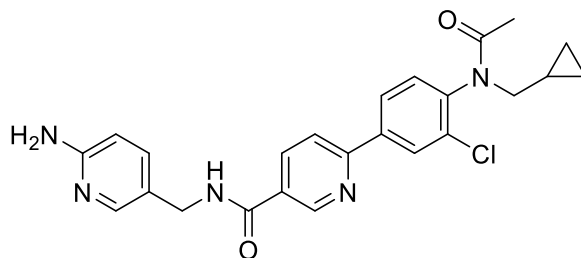


[0830] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(4-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido blanco (26 mg, 40 %).

[0831] LC-MS (método 8): $T_r = 3,72$ min; $m/z = 435,05$ ($M+H$)⁺.

[0832] ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,01 - 0,08 (m, 2H), 0,37 (m, 2H), 0,83 - 0,94 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 3,20 - 3,27 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 4,55 (br d, $J = 5,49$ Hz, 2H), 7,35 (br d, $J = 4,27$ Hz, 2H), 7,67 (br d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 8,20 - 8,28 (m, 2H), 8,35 - 8,44 (m, 2H), 8,52 (br d, $J = 4,58$ Hz, 2H), 9,18 (br s, 1H), 9,40 (br t, $J = 5,34$ Hz, 1H).

[0833] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-[(6-amino-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-677)



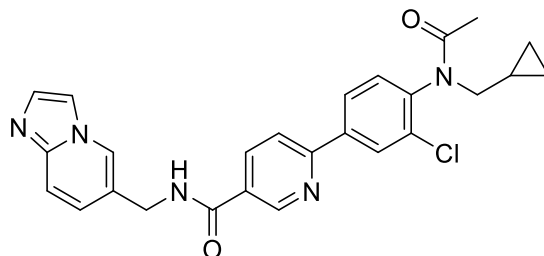
[0834] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al

10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(4-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (17 mg, 25 %).

[0835] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,61$ min; $m/z = 450,01$ ($M+H$)⁺.

[0836] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,01-0,05 (m, 2H), 0,32-0,39 (m, 2H), 0,80-0,94 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 3,17-3,26 (m, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 4,30 (d, $J = 5,64$ Hz, 2H), 5,82 (bs, 2H), 6,40 (d, $J = 8,52$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,42, 2,32$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,32$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 2,13$ Hz, 1H), 8,19-8,24 (m, 2H), 8,32 (dd, $J = 8,42, 2,32$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 2,03$ Hz, 1H), 9,11 (d, $J = 2,08$ Hz, 1H), 9,12 (t, $J = 5,74$ Hz, 1H).

10 **[0837] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetil)piridin-3-carboxamida (I-679)**

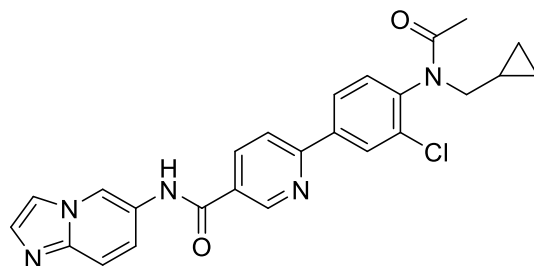


15 **[0838]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo marrón claro (14 mg, 19 %).

[0839] LC-MS (método 8): $T_r = 3,73$ min; $m/z = 474,02$ ($M+H$)⁺

20 **[0840]** ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,01-0,07 (m, 2H), 0,32-0,41 (m, 2H), 0,80-0,94 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 4,52 (d, $J = 5,68$ Hz, 2H), 7,25 (dd, $J = 9,24, 1,70$ Hz, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 8,27$ Hz, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 8,20-8,26 (m, 2H), 8,36 (dd, $J = 8,34, 2,22$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 1,94$ Hz, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H), 9,16 (d, $J = 2,10$ Hz, 1H), 9,32 (t, $J = 5,63$ Hz, 1H).

25 **[0841] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilpiridin-3-carboxamida (I-681)**

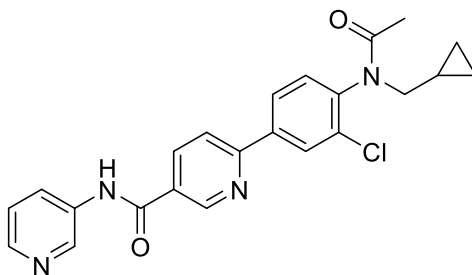


[0842] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-piridin-3-carboxamida en forma de sólido amarillo claro (16 mg, 24 %).

5 **[0843]** LC-MS (método 8): $T_r = 3,94$ min; $m/z = 460,02$ ($M+H$)⁺.

[0844] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,02 - 0,10 (m, 2H), 0,36 - 0,45 (m, 2H), 0,86 - 0,99 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 3,23 - 3,30 (m, 1H), 3,71-3,78 (m, 1H), 7,45 (dd, $J = 9,75, 1,92$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,22$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,75$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,36$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,30 (dd, $J = 8,27, 2,00$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 8,54$ Hz, 1H), 8,45 - 8,51 (m, 2H), 9,27 (d, $J = 1,57$ Hz, 1H), 9,37 - 9,40 (m, 1H), 10,63 (s, 1H).

[0845] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridil)piridin-3-carboxamida (I-683)

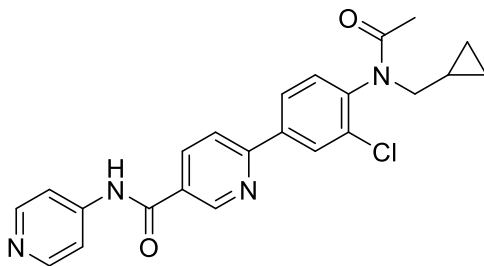


15 **[0846]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido marrón claro (28 mg, 45 %).

[0847] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,97$ min; $m/z = 421,15$ ($M+H$)⁺.

20 **[0848]** ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,02-0,11 (m, 2H), 0,35-0,45 (m, 2H), 0,86-0,99 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 3,21-3,30 (m, 1H), 3,71-3,78 (m, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,36, 4,70$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,36$ Hz, 1H), 8,22-8,40 (m, 4H), 8,45-8,51 (m, 2H), 8,98 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 9,26 (d, $J = 1,74$ Hz, 1H), 10,73 (s, 1H).

[0849] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(4-piridil)piridin-3-

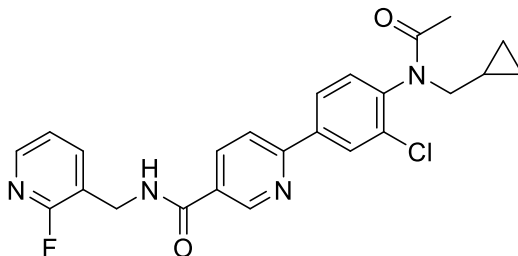
carboxamida (I-684)

[0850] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(4-piridil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido blanco (29 mg, 47 %).

[0851] LC-MS (Método 8): $T_r = 4,00$ min; $m/z = 421,01$ ($M+H$)⁺.

[0852] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,02 - 0,10 (m, 2H), 0,36 - 0,43 (m, 2H), 0,84 - 0,98 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 3,22 - 3,31 (m, 1H), 3,73 - 3,81 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 8,36$ Hz, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 2H), 8,30 (dd, $J = 8,27$, 2,00 Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 8,36$ Hz, 1H), 8,45 - 8,50 (m, 2H), 8,51 - 8,56 (m, 2H), 9,24 (d, $J = 2,26$, Hz, 1H), 10,85 (s, 1H).

[0853] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-[(2-fluoro-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-685)

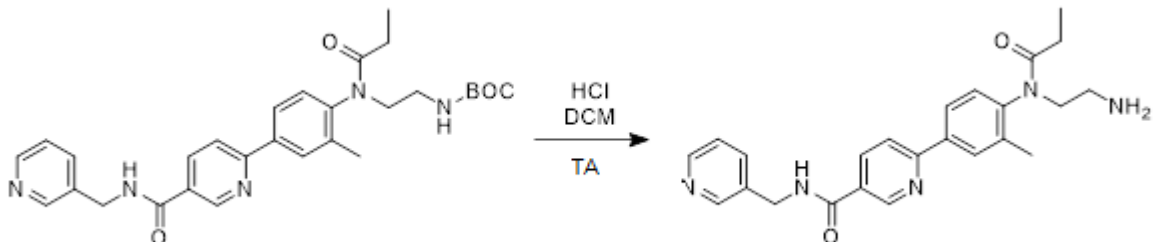


[0854] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-[(2-fluoro-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de sólido blanco (17 mg, 26 %).

[0855] LC-MS (Método 8): $T_r = 4,07$ min; $m/z = 452,97$ ($M+H$)⁺.

[0856] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,02 - 0,07 (m, 2H), 0,35 - 0,43 (m, 2H), 0,88 - 0,97 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 3,21 - 3,31 (m, 2H), 3,70-3,77 (m, 2H), 4,56 (d, $J = 5,75$ Hz, 2H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,66 (d, $J = 8,36$ Hz, 1H), 7,94 - 8,00 (m, 1H), 8,12-8,16 (m, 1H), 8,20 - 8,26 (m, 2H), 8,35 (dd, $J = 8,40$, 2,29 Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 2,09$ Hz, 1H), 9,14 (d, $J = 2,08$ Hz, 1H), 9,34 (t, $J = 5,39$ Hz, 1H).

[0857] 6-[4-[2-aminoetil(propanoil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-

carboxamida (I-502)

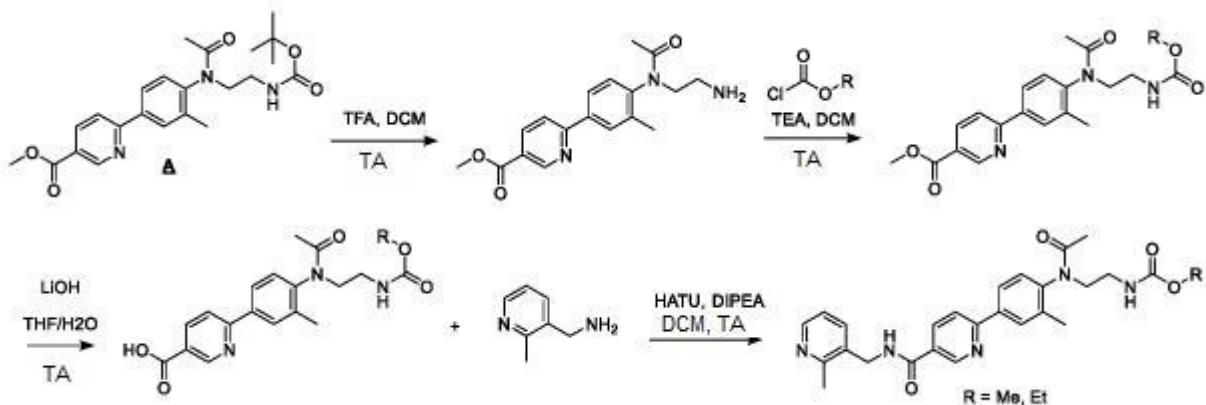
[0858] Se preparó N-[2-[2-metil-N-propanoil-4-[5-(3-piridilmetilcarbamoil)-2-piridil]anilino]etil]carbamato de *tert*-butilo siguiendo los procedimientos 2a/3a del esquema 5.

- 5 De acuerdo con el esquema 8, paso 2, se obtuvo a partir de N-[2-[2-metil-N-propanoil-4-[5-(3-piridilmetilcarbamoil)-2-piridil]anilino]etil]carbamato de *tert*-butilo (125 mg, 0,23 mmol), 6-[4-[2-aminoetil(propanoil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amarillo (72 mg, 70 %).

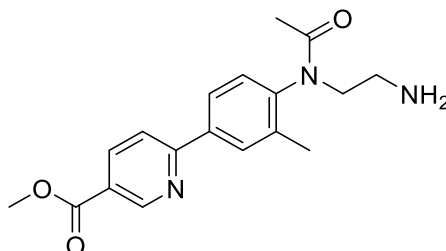
[0859] LC-MS (Método 8): $T_r = 2,91$ min, $m/z = 418,13$ ($M+H$)⁺.

- 10 **[0860]** ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,76 – 1,87 (m, 1H), 1,93 – 2,03 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,68 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,05 – 3,15 (m, 1H), 3,31 – 3,41 (bs, en señal de agua, 2H), 3,95 – 4,09 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J = 7,8, 5,1$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H),
15 8,59 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 9,13 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,35 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H).

[0861] N-[2-[N-acetil-2-metil-4-[5-[(2-metil-3-piridil)metilcarbamoil]-2-piridil]anilino]etil]carbamato de etilo (I-486)



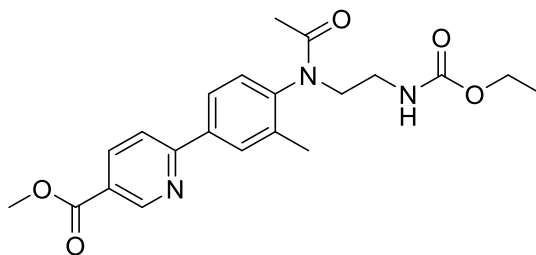
- 20 **[0862]** El intermedio **A** se preparó siguiendo el esquema 5 que utiliza N-(2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo en el paso 2a y cloruro de propionilo en el paso 3a.

[0863] 6-[4-[acetil(2-aminoetil)amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo

[0864] A una solución de 6-[4-[acetil-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil]amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (647 mg, 1,5 mmol) en DCM (20 ml), se agregó TFA (2,2 ml, 29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La MR se concentró, se volvió a disolver en DCM y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (ac.). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró obteniéndose 6-[4-[acetil(2-aminoetil)amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo en forma de un aceite amarillo (345 mg) que se usó como tal en el siguiente paso.

[0865] LC-MS (Método 2): T_r = 0,8 min; m/z = 328,15 (M+H)⁺

[0866] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,66 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,63 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,03-3,14 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,92-4,05 (m, 1H), 7,4 (d, *J* = 8,11 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 7,95, 1,95 Hz, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,36 (dd, *J* = 8,44, 2,27 Hz, 1H), 9,13-9,17 (m, 1H).

[0867] 6-[4-[acetil-[2-(etoxicarbonilamino)etil]amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo

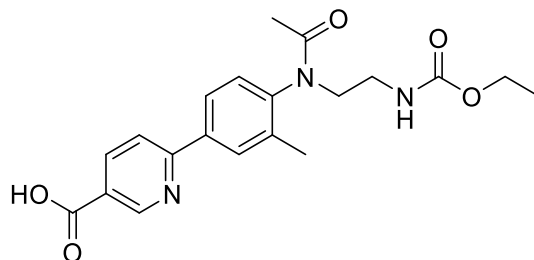
[0868] De acuerdo con el esquema 3, paso 2, a partir de 6-[4-[acetil(2-aminoetil)amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (173 mg, 0,50 mmol) y cloroformato de etilo (48 μL, 0,54 mmol), se obtuvo 6-[4-[acetil-[2-(etoxicarbonilamino)etil]amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo (183 mg).

[0869] LC-MS (Método 2): T_r = 0,95 min; m/z = 400,19 (M+H)⁺.

[0870] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,09 (t, *J* = 7,03 Hz, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,02-3,15 (m, 2H), 3,15-3,24 (m, 1H), 3,86-3,96 (m, 5H), 3,97-4,1 (m, 1H), 7,15 (t, *J* = 4,85 Hz,

1H), 7,45 (d, $J = 8,12$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 8,23, 2,0$ Hz, 1H), 8,15-8,21 (m, 2H), 8,36 (dd, $J = 8,33, 2,32$ Hz, 1H), 9,16 (d, $J = 2,11$, 1H).

5 **[0871] Ácido 6-[4-[Acetil-[2-(etoxicarbonilamino)etil]amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxílico**

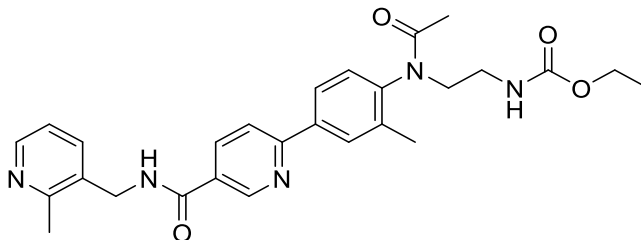


[0872] La hidrólisis de acuerdo con el esquema 1, paso 2 proporcionó ácido 6-[4-[acetil-[2-(etoxicarbonilamino)etil] amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxílico (151 mg) en forma de un sólido amarillo que se usó como tal en el paso siguiente.

10 **[0873]** LC-MS (Método 2): $T_r = 0,42$ min; $m/z = 386,15$ ($M+H$)⁺.

[0874] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,09 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,03-3,15 (m, 2H), 3,15-3,23 (m, 1H), 3,91 (q, $J = 7,09$ Hz, 2H), 3,95-4,07 (m, 1H), 7,14 (t, $J = 5,57$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,28, 2,15$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J = 8,36, 0,7$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 1,59$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,36, 2,29$ Hz, 1H), 9,13 (dd, $J = 2,13, 0,7$ Hz, 1H).

[0875] N-[2-[N-acetil-2-metil-4-[5-[(2-metil-3-piridil)metilcarbamoil]-2-piridil]anilino]etil]carbamato de etilo (I-486)



20 **[0876]** Siguió el esquema 2, paso 5. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM) y la coevaporación a partir de dietiléter proporcionó

N-[2-[N-acetil-2-metil-4-[5-[(2-metil-3-piridil)metilcarbamoil]-2-piridil]anilino]etil]carbamato en forma de un sólido amorfo blanco (22 mg, 53,9 %).

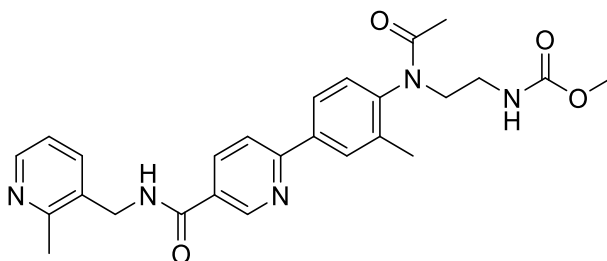
[0877] LC-MS (método 8): $T_r = 3,25$ min, $m/z = 490,2$ ($M+H$)⁺.

25 **[0878]** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C): δ 1,12 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,28 (s,

3H), 2,55 (s, 3H), 3,19 (bs, 3H), 3,96 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,03 (bs, 1H), 4,53 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,18 (dd, $J = 7,5, 5,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).

5

[0879] N-[2-[N-acetil-2-metil-4-[5-[(2-metil-3-piridil)metilcarbamoil]-2-piridil]anilino]etil]carbamato de metilo (I-487)



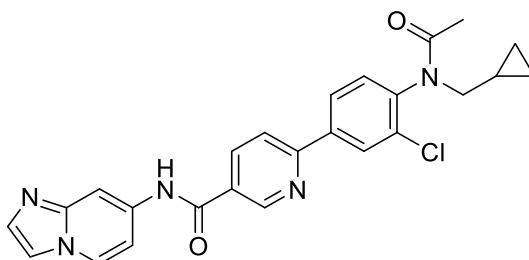
10 **[0880]** El compuesto I-487 se preparó de forma similar al I-486. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM) y la coevaporación a partir de dietiléter proporcionó N-[2-[N-acetil-2-metil-4-[5-[(2-metil-3-piridil)metilcarbamoil]-2-piridil]anilino]etil]carbamato de metilo en forma de un sólido amorfo blanco (18 mg, 34 %).

[0881] LC-MS (método 8): $T_r = 3,05$ min, $m/z = 476,25$ ($M+H$)⁺.

15 **[0882]** ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,70 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,20 (bs, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,04 (bs, 1H), 4,54 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 6,79 (bs, 1H), 7,19 (dd, $J = 7,5, 4,8$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).

20

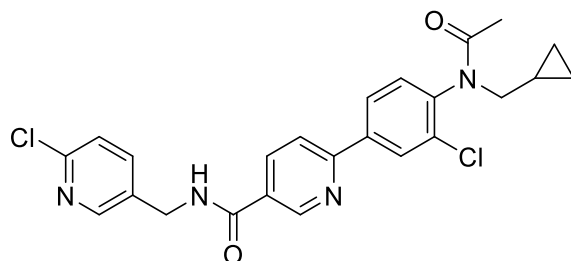
[0883] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-imidazo[1,2-a]piridin-7-il-piridin-3-carboxamida (I-687)



[0884] La purificación mediante HPLC prep. (Método 11) proporcionó 6-[4-

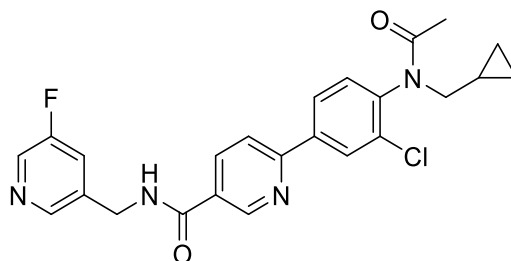
[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-imidazo[1,2-a]piridin-7-il-piridin-3-carboxamida en forma de una espuma blanca (20 mg, 29 %). LC-MS (Método 13): $T_r = 4,61$ min; $m/z = 460,13$ ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,01 - 0,09 (m, 2H), 0,32 - 0,42 (m, 2H), 0,83-0,97 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 3,18 - 3,28 (m, 1H), 3,69-3,79 (m, 1H), 7,24 (dd, $J = 7,50, 2,09$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 1,12$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H), 7,85–7,87 (m, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 8,24-8,34 (m, 2H), 8,43-8,48 (m, 2H), 8,51 (d, $J = 7,40$ Hz, 1H), 9,23 (d, $J = 2,13$ Hz, 1H), 10,70 (bs, 1H).

[0885] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-[(6-cloro-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-689)



[0886] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-[(6-cloro-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido blanco (20 mg, 36 %). LC-MS (Método 8): $T_r = 4,28$ min; $m/z = 468,93$ ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,02 - 0,08 (m, 2H), 0,34 - 0,44 (m, 2H), 0,81-0,94 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 3,21 - 3,30 (m, 1H), 3,69 - 3,76 (m, 1H), 4,53 (d, $J = 5,75$ Hz, 2H), 7,46 - 7,53 (m, 1H), 7,66 (d, $J = 8,36$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,27, 2,53$ Hz, 1H), 8,20 - 8,26 (m, 2H), 8,31 - 8,36 (m, 1H), 8,39 - 8,43 (m, 2H), 9,13 (d, $J = 1,74$ Hz, 1H), 9,36 (t, $J = 5,75$ Hz, 1H).

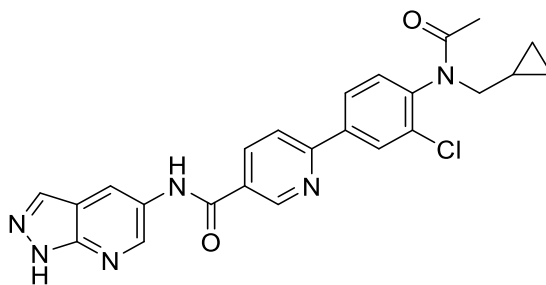
[0887] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-[(5-fluoro-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-690)



[0888] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al

10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-[(5-fluoro-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido blanco (12 mg, 22 %). LC-MS (Método 8): $T_r = 3,99$ min; $m/z = 453,02$ ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,04-0,11 (m, 2H), 0,34-0,44 (m, 2H), 0,81-1,01 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 3,20-3,31 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 1H), 4,61 (d, $J = 5,75$ Hz, 2H), 7,67-7,75 (m, 2H), 8,20-8,26 (m, 2H), 8,33-8,37 (m, 1H), 8,40 (d, $J = 1,89$ Hz, 1H), 8,45-8,50 (m, 2H), 9,14 (d, $J = 1,57$ Hz, 1H), 9,36 (t, $J = 5,69$ Hz, 1H).

[0889] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-carboxamida (I-693)



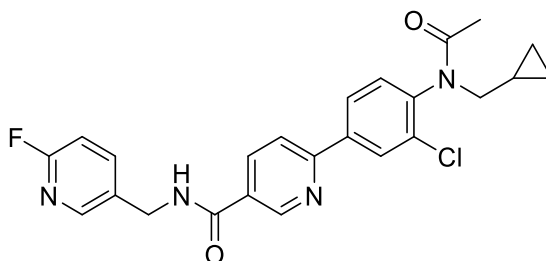
10

[0890] La purificación mediante HPLC prep. (Método 11) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-carboxamida en forma de una espuma blanca (6 mg, 8 %). LC-MS (Método 7): $T_r = 3,84$ min; $m/z = 461,00$ ($M+H$)⁺. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,01 - 0,08 (m, 2H), 0,33 - 0,42 (m, 2H), 0,83-0,95 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 3,17 - 3,28 (m, 1H), 3,70-3,79 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 8,32$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,24-8,32 (m, 2H), 8,44 (d, $J = 2,10$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 8,28, 2.25$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 2,41$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J = 2,41$ Hz, 1H), 9,26 (d, $J = 2,06$ Hz, 1H).

15

[0891] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-[(6-fluoro-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-696)

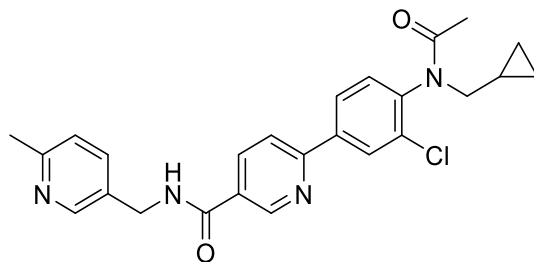
20



[0892] La purificación mediante HPLC prep. (Método 11) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-[(6-fluoro-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de una espuma blanca (13 mg, 24 %). LC-MS (Método 7): $T_r = 4,16$ min; $m/z = 453,02$

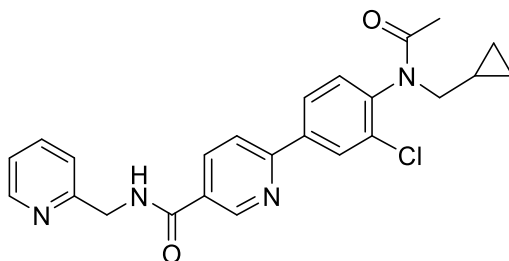
(M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 0,01-0,07 (m, 2H), 0,34-0,41 (m, 2H), 0,85-0,93 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,71-3,77 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,07 Hz, 2H), 7,17 (dd, *J* = 8,46, 2,71 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,97 (td, *J* = 8,19, 2,36 Hz, 1H), 8,22-8,26 (m, 3H), 8,34 (dd, *J* = 8,33, 2,22 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 1,82 Hz, 1H), 9,14 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 9,36 (t, *J* = 5,79 Hz, 1H).

[0893] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-[(6-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-697)



[0894] La purificación mediante HPLC prep. (Método 11) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil) amino]-3-cloro-fenil]-N-[(6-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de una espuma blanca (21 mg, 40 %). LC-MS (Método 7): *T_r* = 2,94 min; *m/z* = 449,05 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 0,01-0,07 (m, 2H), 0,34-0,41 (m, 2H), 0,86-0,93 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,71-3,77 (m, 1H), 4,49 (d, *J* = 5,79 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,65 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,07, 2,34 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 8,23 (bd, *J* = 3,60 Hz, 2H), 8,34 (dd, *J* = 8,20, 2,12 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 1,99 Hz, 1H), 8,44 (bd, *J* = 1,99 Hz, 1H), 9,14 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 9,32 (t, *J* = 5,72 Hz, 1H).

[0895] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(2-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-698)

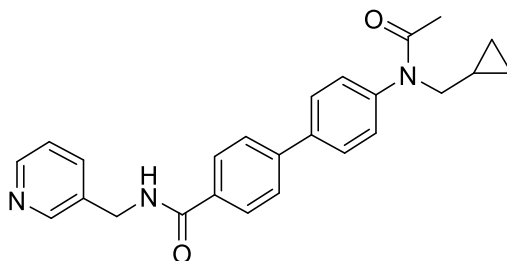


[0896] La purificación mediante HPLC prep. (Método 11) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(2-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de una espuma blanca (28 mg, 56 %). LC-MS (Método 7): *T_r* = 3,25 min; *m/z* = 435,10 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500

MHz, DMSO- d_6): δ 0,01-0,08 (m, 2H), 0,32-0,42 (m, 2H), 0,83-0,94 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 3,18-3,27 (m, 1H), 3,669-3,78 (m, 1H), 4,61 (d, J = 5,79 Hz, 2H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,04 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,32 Hz, 1H), 7,76 (td, J = 7,68, 1,80 Hz, 1H), 8,20-8,27 (m, 2H), 8,35-8,42 (m, 2H), 8,49-8,53 (m, 1H) 9,17 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 9,39 (t, J = 5,79 Hz, 1H).

5

[0897] 4-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)benzamida (I-675)



10

[0898] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 4-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)benzamida en forma de un sólido blanco (29 mg, 25 %).

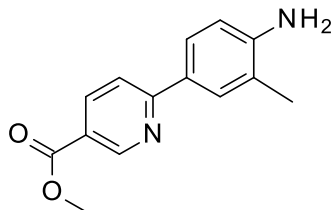
15

[0899] LC-MS (Método 8): T_r = 3,71 min; m/z = 400,47 ($M+H$)⁺. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,02 - 0,11 (m, 2H), 0,33 - 0,42 (m, 2H), 0,82 - 0,95 (m, 1H), 1,78 (br s, 3H), 3,52 (d, J = 6,97 Hz, 2H), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 7,40-7,49 (m, 2H), 7,73 (dt, J = 8,06, 1,81 Hz, 1H), 7,82 (m, 4H), 7,94 - 8,03 (m, 2H), 8,46 (dd, J = 4,79, 1,65 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,74 Hz, 1H), 9,16 (t, J = 5,82 Hz, 1H).

Esquema 5 con procedimientos 2a/3b

[0900] Paso 1: Acoplamiento de Suzuki (de acuerdo con el esquema 1, paso 1)

[0901] 6-(4-amino-3-metil-fenil)piridin-3-carboxilato de metilo



20

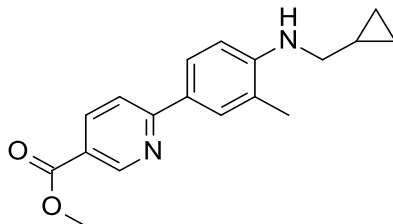
[0902] El paso 1 se llevó a cabo mediante el uso de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3,56 g, 15,3 mmol) y 6-bromopiridin-3-carboxilato de metilo (3,00 g, 13,9 mmol). El residuo restante se trituró con ACN obteniéndose 6-(4-amino-3-metil-fenil)piridin-3-carboxilato de metilo en forma de sólido verde (1,69 g, 43 %).

25

[0903] LC-MS (Método 2): T_r = 0,93 min; m/z = 243,09 ($M+H$)⁺.

[0904] Paso 2a: Aminación reductora (de acuerdo con el esquema 1, paso 4)

[0905] 6-[4-(ciclopropilmetilamino)-3-metil-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo



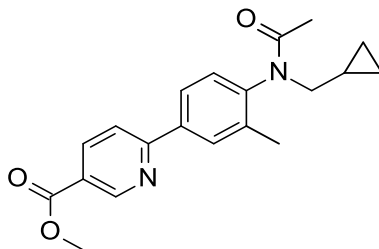
- 5 **[0906]** El paso 2, a partir de 6-(4-amino-3-metil-fenil)piridin-3-carboxilato de metilo (250 mg, 0,83 mmol) y ciclopropanecarbaldehído (69,3 μ l, 0,91 mmol) proporcionó 6-[4-(ciclopropilmetilamino)-3-metil-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (330 mg, 93 %) que se utilizó como tal en el siguiente paso.

[0907] LC-MS (Método 2): T_r = 1,29 min; m/z = 297,23 ($M+H$)⁺.

10

[0908] Paso 3b: Acilación

[0909] 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo

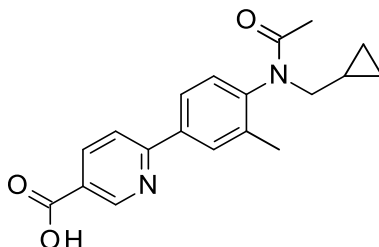


- 15 **[0910]** A la solución agitada de 6-[4-(ciclopropilmetilamino)-3-metil-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (330 mg, 0,78 mmol) en DCM seco (7 ml), se agregaron anhídrido acético (0,074 ml, 0,78 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (48 mg, 0,39 mmol). La MR se agitó a TA durante la noche. Se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , se secó y se concentró al vacío obteniéndose el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-20 % en DCM) proporcionó 6-[4-
- 20 [acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (290 mg, 82 %).

[0911] LC-MS (Método 2): T_r = 1,10 min; m/z = 339,16 ($M+H$)⁺.

[0912] Paso 4: Hidrólisis (de acuerdo con el esquema 1, paso 2)

[0913] Ácido 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxílico

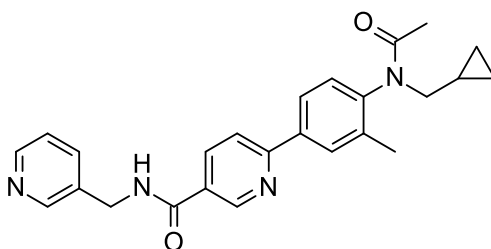


[0914] La hidrólisis de 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-fenil] piridin-3-carboxilato de metilo (290 mg, 0,64 mmol) proporcionó ácido 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxílico crudo (250 mg) que se utilizó como tal en el siguiente paso.

5 **[0915]** LC-MS (Método 2): $T_r = 0,47$ min; $m/z = 325,04$ ($M+H$)⁺.

[0916] Paso 5: Amidación (de acuerdo con el esquema 2, paso 5)

[0917] 6-[4-[Acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-609)



10

[0918] A partir de ácido 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxílico (100 mg, 0,284 mmol) y 3-piridilmetanamina (0,035 ml, 0,37 mmol), purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (44 mg, 37 %) en forma de un sólido amorfo blanco.

15

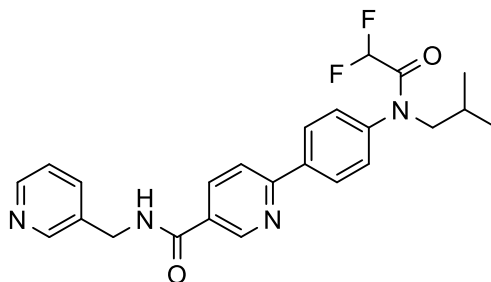
[0919] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,55$ min; $m/z = 415,19$ ($M+H$)⁺.

[0920] ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 0,01-0,12 (m, 2H), 0,36-0,43 (m, 2H), 0,84-0,98 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,17-3,22 (m, 1H), 3,68-3,74 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 5,80$ Hz, 2H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 7,90$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,24, 1,83$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 1,53$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,39, 2,29$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 4,73, 1,37$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,13 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H), 9,33 (t, $J = 5,80$ Hz, 1H).

20

[0921] 6-[4-[(2,2-Difluoroacetil)-isobutil-amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-468)[#]

25



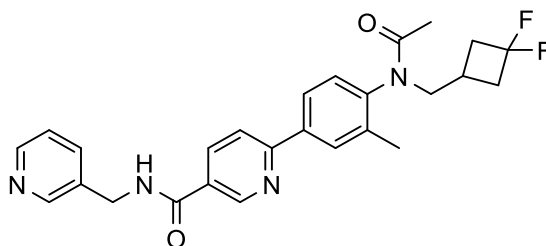
[0922] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) y trituración a partir del dietiléter proporcionó 6-[4-[(2,2-difluoroacetyl)-isobutylamino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amarillento (26 mg, 21 %).

[0923] LC-MS (Método 8): $T_r = 4,01$ min; $m/z = 439,14$ ($M+H$)⁺.

[0924] ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,87 (d, $J = 6,70$ Hz, 6H), 1,70 (m, 1H) 3,61 (d, $J = 7,49$ Hz, 2H), 4,54 (d, $J = 5,82$ Hz, 2H), 6,18 (t, $J = 52,9$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,73$, 4,78 Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,30$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 7,73$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,27$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 8,30$ Hz, 2H), 8,34 (dd, $J = 8,11$, 1,75 Hz, 1H) 8,48 (d, $J = 4,78$ Hz, 1H) 8,59 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,33 (t, $J = 5,82$ Hz, 1H).

[0925] [#]La reacción de acilación se realizó después del último paso porque el sustituyente N-acilo se escindió durante la hidrólisis del éster metílico.

[0926] 6-[4-[Acetil-[(3,3-difluorociclobutil)metil]amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-600)



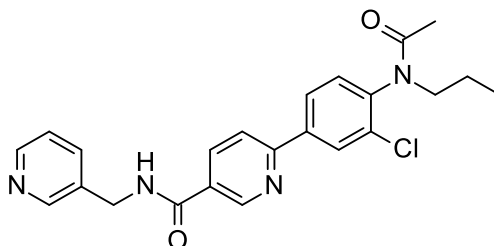
[0927] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 20 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil-[(3,3-difluorociclobutil)metil]amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (40 mg, 47 %).

[0928] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,72$ min; $m/z = 465,23$ ($M+H$)⁺.

[0929] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,78 (s, 3H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,31-2,42 (m, 2H), 2,47-2,67 (m, 2H), 3,32-3,41 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 1H), 4,71 (d, $J = 5,40$ Hz, 2H), 6,53 (t, $J = 5,40$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,68-7,77 (m, 1H, 7,79-

7,83 (m, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,01, 2,02$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 1,47$ Hz, 1H), 8,21 (dd, $J = 8,38, 2,38$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J = 4,83, 1,90$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 9,05 (d, $J = 1,71$ Hz, 1H).

5 **[0930] 6-[4-[Acetil(propil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-606)**



10 **[0931]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 20 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(propil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (65 mg, 50 %).

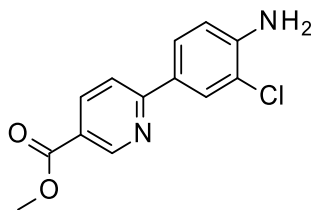
[0932] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,72$ min; $m/z = 423,16$ ($M+H$)⁺.

15 **[0933]** ¹H RMN (500 MHz, 80 °C, DMSO- d_6): δ 0,87 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,45-1,54 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 3,27-3,36 (m, 1H), 3,78-3,88 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 7,36 (dd, $J = 7,9, J = 4,7$, 1H), 7,58 (d, $J = 7,8$, 1H) 7,77 (d, $J = 7,8$, 1H) 8,13 – 8,21 (m, 2H), 8,32 – 8,37 (m, 2H), 8,47 (d, $J = 4,7$, 1H), 8,60 (bs, 1H), 9,11 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 9,14 (bs, 1H).

Esquema 5 con procedimientos 2b.i/3a

[0934] Paso 1: Acoplamiento de Suzuki (de acuerdo con el esquema 1, paso 1)

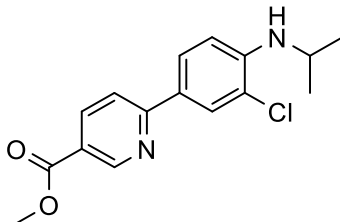
[0935] 6-(4-amino-3-cloro-fenil)piridin-3-carboxilato de metilo



20

[0936] A continuación siguió el paso 1 a partir de 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,00 g, 3,94 mmol) y metil 6-bromopiridin-3-carboxilato (0,852 g, 3,94 mmol). El residuo restante se trituro con ACN obteniéndose 6-(4-amino-3-cloro-fenil)piridin-3-carboxilato de metilo en forma de un aceite amarronado (0,75 g, 66 %).

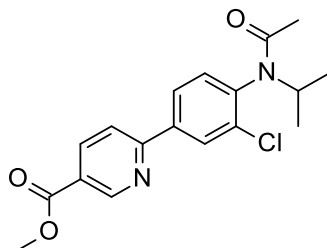
25 **[0937]** LC-MS (Método 2): $T_r = 1,02$ min; $m/z = 263,03$ ($M+H$)⁺.

[0938] Paso 2b.i: Aminación reductora**[0939] 6-[3-cloro-4-(isopropilamino)fenil]piridin-3-carboxilato de metilo**

- 5 **[0940]** A una solución de 6-(4-amino-3-cloro-fenil)piridin-3-carboxilato de metilo (290 mg, 1,10 mmol) en ácido acético (3 ml), se agregaron Na₂SO₄ (157 mg, 1,10 mmol) y acetona (0,491 ml, 6,62 mmol). La MR se agitó a 50 °C durante 30 min seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (702 mg, 3,31 mmol) a TA. Se continuó agitando a 50 °C durante 2 h. La MR se vertió en solución acuosa de NaHCO₃ que se extrajo con EtOAc.
- 10 Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 50 % en ciclohexano) proporcionó 6-[3-cloro-4-(isopropilamino)fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (79 mg, 23 %) en forma de un sólido amorfo blanco.

[0941] LC-MS (Método 2): T_r = 1,41 min; m/z = 305,05 (M+H)⁺.

15

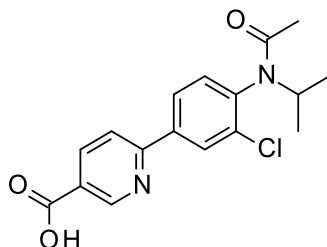
[0942] Paso 3a: Acilación (de acuerdo con el esquema 1, paso 5)**[0943] 6-[4-[acetil(isopropil)amino]-3-cloro-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo**

- [0944]** La acilación a partir de 6-[3-cloro-4-(isopropilamino)fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (79 mg, 0,26 mmol) proporcionó 6-[4-[acetil(isopropil)amino]-3-cloro-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo crudo (90 mg) que se usó como tal en el siguiente paso.

[0945] LC-MS (Método 2): T_r = 1,16 min; m/z = 347,00 (M+H)⁺.

[0946] Paso 4: Hidrólisis (de acuerdo con el esquema 1, paso 2)

- 25 **[0947] Ácido 6-[4-[Acetil(isopropil)amino]-3-cloro-fenil]piridin-3-carboxílico**

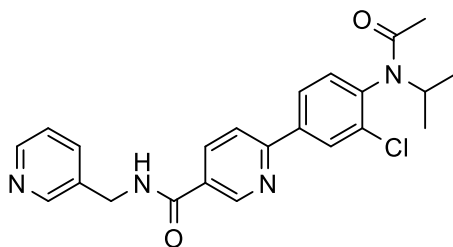


[0948] La hidrólisis de 4-[4-[acetil(isopropil)amino]-3-cloro-fenil]benzoato de metilo (90,0 mg, 0,26 mmol) proporcionó ácido 6-[4-[acetil(isopropil)amino]-3-cloro-fenil]piridin-3-carboxílico (87 mg) que se utilizó como tal en el siguiente paso.

5 **[0949]** LC-MS (Método 2): $T_r = 0,49$ min; $m/z = 333,06$ ($M+H$)⁺.

[0950] Paso 5: Amidación (de acuerdo con el esquema 2, paso 5)

[0951] 6-[4-[Acetil(isopropil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-596)



10

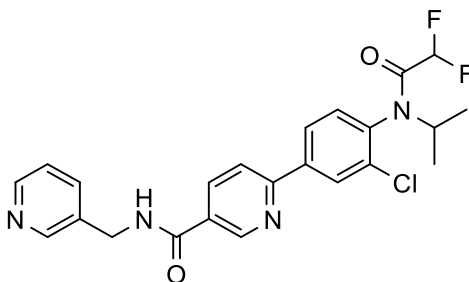
[0952] A partir de ácido 6-[4-[acetil(isopropil)amino]-3-cloro-fenil]piridin-3-carboxílico (87 mg, 0,26 mmol) y 3-piridilmetanamina (0,038 g, 0,35 mmol), 6-[4-[acetil(isopropil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (40 mg, 36 %) se obtuvo en forma de sólido amorfo blanco.

15 **[0953]** LC-MS (Método 8): $T_r = 3,64$ min; $m/z = 423,16$ ($M+H$)⁺.

[0954] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,94 (d, $J = 6,97$ Hz, 3H), 1,18 (d, $J = 6,79$ Hz, 3H), 1,67 (s, 3H), 4,54 (d, $J = 5,70$ Hz, 2H), 4,67-4,80 (m, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,60, 4,73$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,19$ Hz, 1H), 7,76 (dt, $J = 7,93, 1,87$ Hz, 1H), 8,19-8,27 (m, 2H), 8,35 (dd, $J = 8,36, 2,26$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 2,06$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 4,79, 1,48$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 1,74$ Hz, 1H),
20 9,15 (d, $J = 1,74$ Hz, 1H), 9,36 (t, $J = 5,66$ Hz, 1H).

Esquema 5 con procedimientos 2b.i/3b

[0955] 6-[3-cloro-4-[(2,2-difluoroacetil)-isopropil-amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-611)

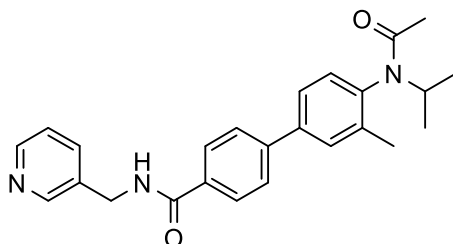


[0956] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[3-cloro-4-[(2,2-difluoroacetyl)-isopropil-amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (27 mg, 43 %).

5 **[0957]** LC-MS (Método 8): $T_r = 4,10$ min; $m/z = 459,15$ ($M+H$)⁺.

[0958] ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,05 (d, $J = 6,71$ Hz, 3H), 1,26 (d, $J = 6,71$ Hz, 3H), 4,55 (d, $J = 5,80$ Hz, 2H), 4,59-4,67 (m, 1H), 5,96 (t, $J = 52,50$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,78, 5,04$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,93$ Hz, 1H), 8,24-8,29 (m, 2H), 8,37 (dd, $J = 8,24, 2,14$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 2,14$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 4,73, 1,37$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 1,53$ Hz, 1H), 9,16 (d, $J = 1,53$ Hz, 1H), 9,37 (t, $J = 5,80$ Hz, 1H)

[0959] 4-[4-[Acetil(isopropil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)benzamida (I-624)

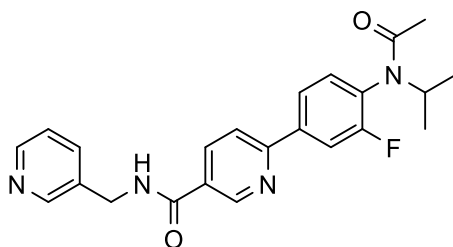


15 **[0960]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 4-[4-[acetil(isopropil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)benzamida en forma de un sólido blanco (85 mg, 46 %).

[0961] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,75$ min; $m/z = 402,50$ ($M+H$)⁺.

20 **[0962]** ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,90 (d, $J = 6,79$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 6,62$ Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 4,51 (d, $J = 5,92$ Hz, 2H), 4,62-4,72 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 8,01$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,84, 4,70$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,19, 2,26$ Hz, 1H), 7,71-7,80 (m, 2H), 7,83 (d, $J = 8,36$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 8,36$ Hz, 2H), 8,46 (dd, $J = 4,70, 1,39$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 1,92$ Hz, 1H), 9,16 (t, $J = 5,92$ Hz, 1H).

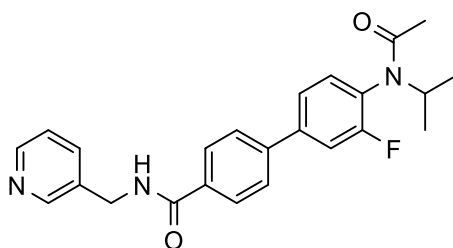
[0963] 6-[4-[Acetil(isopropil)amino]-3-fluoro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-

carboxamida (I-626)

[0964] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) y la coevaporación a partir de dietiléter proporcionó 6-[4-[acetil(isopropil)amino]-3-fluoro-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (54 mg, 53 %).

[0965] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,46$ min; $m/z = 407,50$ ($M+H$)⁺.

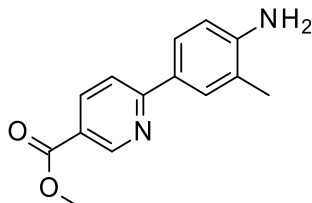
[0966] ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,95 (d, $J = 5,50$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 6,40$ Hz, 3H), 1,70 (s, 3H), 4,55 (d, $J = 5,20$ Hz, 2H), 4,79-4,87 (m, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,60$, 4,60 Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 8,10$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,60$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 7,90$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 10,70$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 8,20$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 6,70$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 3,10$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,36 (br s, 1H).

[0967] 4-[4-[Acetil(isopropil)amino]-3-fluoro-fenil]-N-(3-piridilmetil)benzamida (I-630)

[0968] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 4-[4-[acetil(isopropil)amino]-3-fluoro-fenil]-N-(3-piridilmetil)benzamida en forma de un sólido amorfo blanco (50 mg, 38 %).

[0969] LC-MS (Método 4): $T_r = 1,59$ min; $m/z = 406,24$ ($M+H$)⁺.

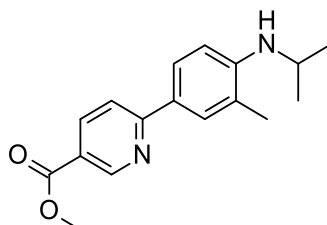
[0970] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,93 (d, $J = 6,94$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,77$ Hz, 3H), 1,68 (s, 3H), 4,51 (d, $J = 6,09$ Hz, 2H), 4,75-4,86 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 7,70$ Hz, $H = 4,68$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 8,13$ Hz, 1H), 7,65-7,76 (m, 2H), 7,83 (dd, $J = 11,35$, $J = 1,80$, 1H), 7,89 (d, $J = 7,87$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 8,47$, 2H), 8,46 (dd, $J = 4,52$, $J = 1,45$, 1H), 8,56 (d, $J = 1,90$ Hz, 1H), 9,18 (t, $J = 5,77$ Hz, 1H).

Esquema 5 con procedimientos 2b.ii/3b**[0971] Paso 1: Acoplamiento de Suzuki (de acuerdo con el esquema 1, paso 1)****[0972] 6-(4-amino-3-metil-fenil)piridin-3-carboxilato de metilo**

5 **[0973]** A partir de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,01 g, 8,61 mmol) y 6-bromopiridin-3-carboxilato de metilo (1,55 g, 7,17 mmol), la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano) proporcionó 6-(4-amino-3-metil-fenil)piridin-3-carboxilato de metilo (1,03 g, 59 %).

[0974] LC-MS (Método 2): $T_r = 0,92$ min; $m/z = 243,10$ ($M+H$)⁺.

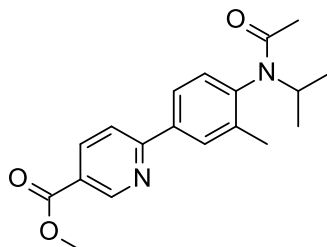
10

[0975] Paso 2b.ii: Aminación reductora**[0976] 6-[4-(isopropilamino)-3-metil-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo**

15 **[0977]** A una solución de 6-(4-amino-3-metil-fenil)piridin-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1,24 mmol) en MeOH (20,0 ml) y acetona (0,367 ml, 4,95 mmol), se agregaron SiEt₃H (0,791 ml, 4,95 mmol) y InCl₃ (0,200 g, 0,904 mmol). La MR se agitó a TA durante la noche y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo restante se suspendió en DCM, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. Purificado mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) obteniéndose 240 mg de 6-[4-(isopropilamino)-3-metil-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo en forma de sólido amarillo.

[0978] LC-MS (Método 2): $T_r = 1,30$ min; $m/z = 285,16$ ($M+H$)⁺.**[0979] Paso 3b: Acilación**

25 **[0980] 6-[4-[acetil(isopropil)amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo**

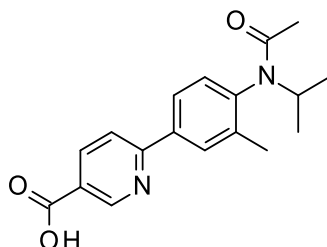


[0981] Acilación de 6-[4-(isopropilamino)-3-metil-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (130 mg, 0,46 mmol), proporcionó 6-[4-[acetil(isopropil)amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (120 mg) que se usó como tal en el siguiente paso.

5 **[0982]** LC-MS (Método 2): $T_r = 1,08$ min; $m/z = 327,11$ ($M+H$)⁺.

[0983] Paso 4: Hidrólisis (de acuerdo con el esquema 1, paso 2)

[0984] Ácido 6-[4-[Acetil(isopropil)amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxílico

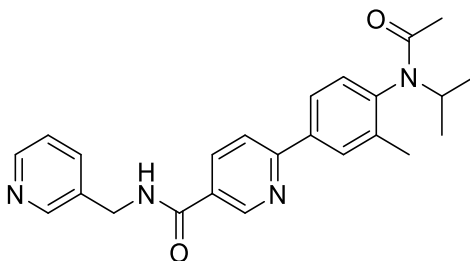


10 **[0985]** La hidrólisis de 6-[4-[acetil(isopropil)amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (120 mg, 0,37 mmol) proporcionó ácido 6-[4-[acetil(isopropil)amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxílico (110 mg) que se utilizó como tal en el siguiente paso.

[0986] LC-MS (Método 2): $T_r = 0,44$ min; $m/z = 313,08$ ($M+H$)⁺.

15 **[0987] Paso 5: Amidación (de acuerdo con el esquema 2, paso 5)**

[0988] 6-[4-[Acetil(isopropil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-495)



[0989] A partir de ácido 6-[4-[acetil(isopropil)amino]-3-metil-fenil]piridin-3-carboxílico (60,0 mg, 0,19 mmol) y 3-piridilmetanamina (0,02 ml, 0,23 mmol), la purificación del producto crudo

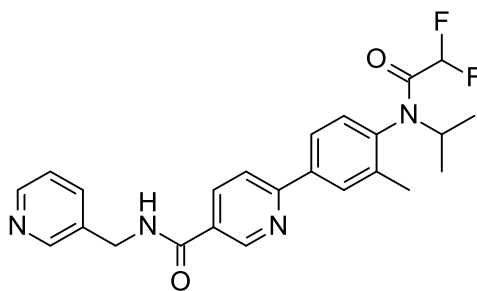
mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(isopropil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (15 mg, 19 %) en forma de un sólido amorfo blanco.

[0990] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,40$ min; $m/z = 403,20$ ($M+H$)⁺.

- 5 **[0991]** ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d₆): δ 0,89 (d, $J = 6,76$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 6,65$ Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 4,53 (d, $J = 5,70$ Hz, 2H), 4,62-4,72 (m, 1H), 7,27 (d, $J = 8,39$ Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,76 (dt, $J = 7,96$, 1,93 Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,14$, 1,93 Hz, 1H), 8,11-8,19 (m, 2H), 8,32 (dd, $J = 8,36$, 2,26 Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 4,63$, 1,48 Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 1,74$ Hz, 1H), 9,12 (d, $J = 2,13$ Hz, 1H), 9,32 (t, $J = 5,89$ Hz, 1H).

10

[0992] 6-[4-[(2,2-Difluoroacetil)-isopropil-amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-595)

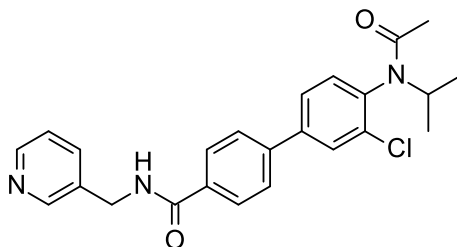


- 15 **[0993]** La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 %/DCM) y la coevaporación a partir de dietiléter proporcionó 6-[4-[(2,2-difluoroacetil)-isopropil-amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (89 mg, 70 %).

[0994] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,84$ min; $m/z = 439,31$ ($M+H$)⁺.

- 20 **[0995]** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,00 (d, $J = 6,85$ Hz, 3H), 1,24 (d, $J = 6,60$ Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 4,50-4,58 (m, 3H), 5,84 (t, $J = 52,70$ Hz, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,78 (dt, $J = 7,86$, 1,82 Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,31$, 1,96 Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,31$, 2,32 Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 4,83$, 1,65 Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H), 9,13 (d, $J = 1,59$ Hz, 1H), 9,34 (t, $J = 5,87$ Hz, 1H).

- 25 **[0996]** 4-[4-[Acetil(isopropil)amino]-3-cloro-fenil]-N-(3-piridilmetil)benzamida (I-597)

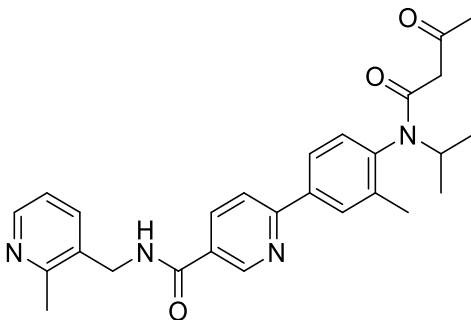


[0997] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 %/DCM) proporcionó 4-[4-[acetil(isopropil)amino]-3-fluoro-fenil]-N-(3-piridilmetil)benzamida en forma de un sólido amorfo blanco (27 mg, 59 %).

5 **[0998]** LC-MS (Método 8): $T_r = 3,90$ min; $m/z = 422,15$ ($M+H$)⁺.

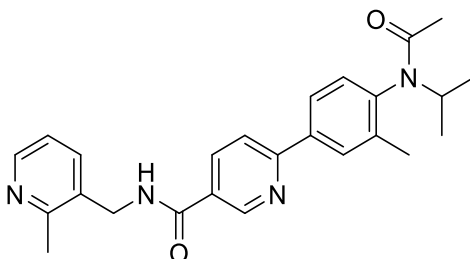
[0999] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,94 (d, $J = 6,79$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 6,62$ Hz, 3H), 1,67 (s, 3H), 4,51 (d, $J = 5,92$ Hz, 2H), 4,72 (m, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,82, 4,74$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,36$ Hz, 1H), 7,73 (dt, $J = 7,79, 1,85$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,27, 2,18$ Hz, 1H), 7,86-7,94 (m, 2H), 7,95-8,03 (m, 2H), 8,05 (d, $J = 2,09$ Hz, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,56 (d, $J = 1,57$ Hz, 1H),
10 9,19 (t, $J = 5,92$ Hz, 1H).

[01000] 6-(4-(N-isopropil-3-oxobutanamido)-3-metilfenil)-N-((2-metilpiridin-3-il)metil)nicotinamida (I-497)



15 **[01001]** La purificación mediante HPLC (Método 9) proporcionó 6-(4-(N-isopropil-3-oxobutanamido)-3-metilfenil)-N-((2-metilpiridin-3-il)metil)nicotinamida en forma de una pasta (2,5 mg, 3,8 %). LC-MS (Método 4): $T_r = 1,06$ min, $m/z = 459,29$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,97 (d, $J = 6,41$ Hz, 3H), 1,28 (d, $J = 6,41$ Hz, 3H), 1,50 – 1,69 (bs, 3H), 1,73 y 2,08 (s, 3H), 2,28 y 2,32 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,09 (s, 1H), 4,69 (d, $J = 5,61$ Hz, 2H), 4,80 – 4,92 (m, 1H), 6,42 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,09-7,21 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 7,64$ Hz, 1H), 7,78 – 7,88 (m, 2H),
20 7,96-8,03 (m, 1H), 8,21 (dd, $J = 8,46, 2,15$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 9,04-9,07 (m, 1H).

[01002] 6-[4-[Acetil(isopropil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-512)

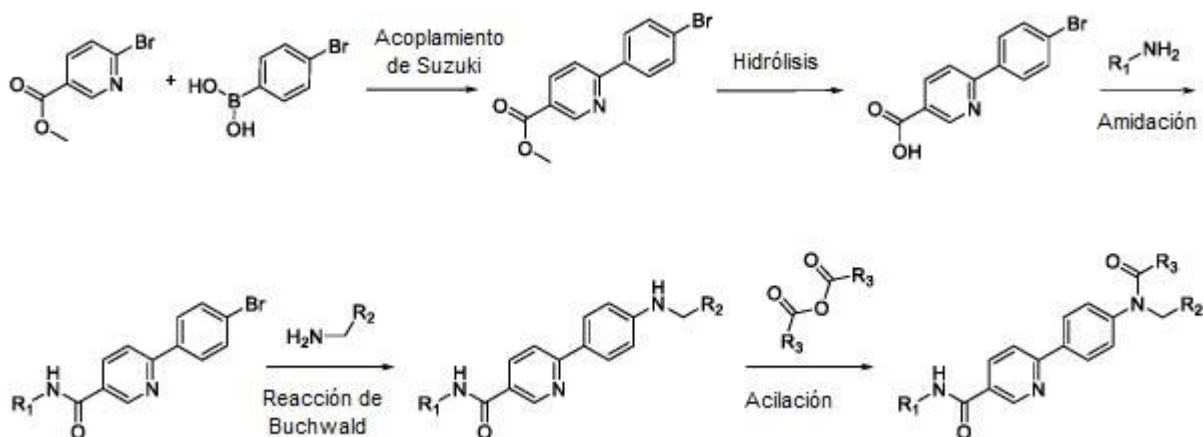


[01003] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 %/DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(isopropil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de sólido amorfo blanco (22 mg, 59 %).

[01004] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,51$ min; $m/z = 417,20$ ($M+H$)⁺.

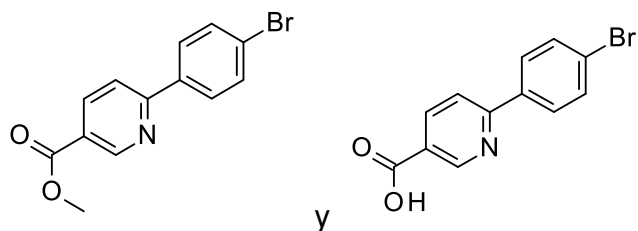
[01005] ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,90 (d, $J = 6,85$ Hz, 3H), 1,18 (d, $J = 6,85$ Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,51 (d, $J = 5,51$ Hz, 2H), 4,68 (m, 1H), 7,20 (dd, $J = 7,74$, 4,89 Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,08$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,74$, 1,70 Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,18$, 2,07 Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,35$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 2,07$ Hz, 1H), 8,31-8,36 (m, 2H), 9,13 (d, $J = 2,17$ Hz, 1H), 9,21 (t, $J = 5,51$ Hz, 1H).

Síntesis de acuerdo con el esquema 6.



[01006] Pasos 1 & 2: Acoplamiento de Suzuki e hidrólisis

[01007] 6-(4-bromofenil)piridin-3-carboxilato de metilo y ácido 6-(4-bromofenil)piridin-3-carboxílico y ácido 6-(4-bromofenil)piridin-3-carboxílico

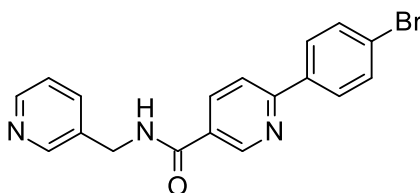


[01008] A una mezcla de ácido (4-bromofenil)borónico (0,50 g, 2,49 mmol), 6-bromopiridin-3-carboxilato de metilo (0,54 g, 2,49 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,057 g, 0,05 mmol), se agregó una mezcla desgasificada de tolueno (5,00 ml), MeOH (2,50 ml) y solución acuosa de K_2CO_3 (2,00 mmol/L, 2490 ml, 4,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a TA, la MR se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, secaron y concentraron al vacío obteniéndose 6-(4-bromofenil)piridin-3-carboxilato de metilo (220 mg, 27 %).

[01009] LC-MS (Método 2): $T_r = 1,25$ min; $m/z = 293,90$ (M-H)⁺. La capa acuosa se acidificó con HCl 2 M a pH 4 y se extrajo con EtOAc/iPrOH 2:1 obteniéndose ácido 6-(4-bromofenil)piridin-3-carboxílico (500 mg, 66 %). LC-MS (Método 2): $T_r = 0,49$ min; $m/z = 279,86$ (M-H)⁺.

[01010] Paso 3. Amidación (de acuerdo con el esquema 2, paso 5)

[01011] 6-(4-Bromofenil)-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida

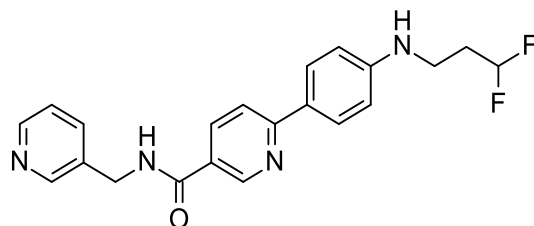


[01012] A partir de ácido 6-(4-bromofenil)piridin-3-carboxílico (500 mg, 1,80 mmol) y 3-piridilmetanamina (194 mg, 1,80 mmol), la tritución del crudo en DCM proporcionó 6-(4-bromofenil)-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (320 mg, 45 %).

[01013] LC-MS (Método 2): $T_r = 0,98$ min; $m/z = 368,02/370,02$ (M-H)⁺.

[01014] Paso 4. Reacción de Buchwald

[01015] 6-[4-(3,3-Difluoropropilamino)fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida

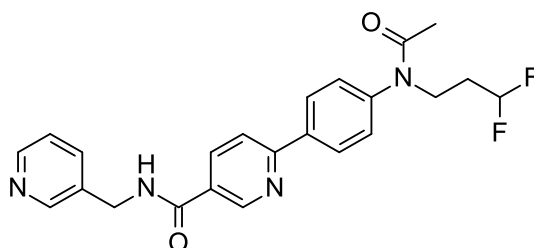


[01016] A una suspensión de fenol (39,4 mg, 0,42 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (128 mg, 1,14 mmol) en dioxano (2 ml) purgada con argón, se le agregó 6-(4-bromofenil)-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (140 mg, 0,38 mmol), seguido por 3,3-difluoropropan-1-amina.HCl (100 mg, 0,76 mmol), (Pd(alilo)Cl)₂ (6,9 mg, 0,0190 mmol) y AddBippyPhosPdCl₂ (11,4 mg, 0,00760 mmol). La MR se purgó con argón durante 2 minutos más y se calentó a 100 °C durante 2 h. La MR se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 %/DCM) proporcionó 6-[4-(3,3-difluoropropilamino)fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (20 mg, 13 %).

[01017] LC-MS (Método 2): T_r = 0,90 min; m/z = 383,18 (M-H)⁺.

[01018] Paso 5. Acilación

[01019] 6-[4-[Acetil(3,3-difluoropropil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-629)

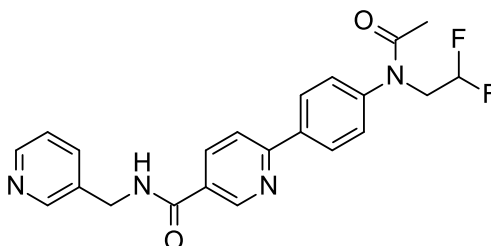


[01020] Una solución de 6-[4-(3,3-difluoropropilamino)fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (20 mg, 0,052 mmol) en anhídrido acético (1,8 ml, 17 mmol) se calentó a 40 °C durante 2 h, luego a TA durante la noche. La MR se vertió en una solución de NaHCO₃, se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera, se secaron y concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 %/DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(3,3-difluoropropil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (18 mg, 79 %).

[01021] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,26$ min; $m/z = 425,46$ ($M+H$)⁺.

[01022] ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,81 (br s, 3H), 1,96-2,08 (m, 2H), 3,82 (t, $J = 7,17$ Hz, 2H), 4,55 (d, $J = 5,80$ Hz, 2H), 5,99-6,27 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,51 (br d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 7,76 (dt, $J = 7,86, 1,87$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 8,54$ Hz, 2H),
 5 8,33 (dd, $J = 8,39, 2,29$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 4,88, 1,53$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H),
 9,14 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H), 9,33 (t, $J = 5,80$ Hz, 1H).

[01023] 6-[4-[Acetil(2,2-difluoroetil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil) piridin-3-carboxamida (I-631)

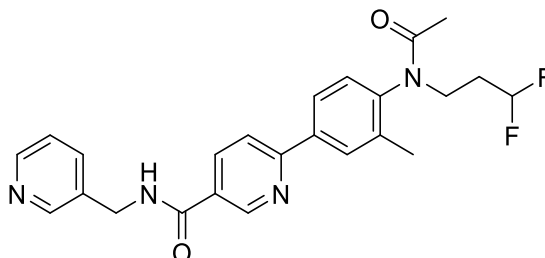


[01024] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(2,2-difluoroetil)amino]fenil]-N-(3-piridilmetil) piridin-3-carboxamida (13 mg, 85 %) en forma de un sólido amorfo amarillo.

[01025] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,21$ min; $m/z = 411,51$ ($M+H$)⁺.

[01026] ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,86 (br s, 3H), 4,07 (t, $J = 14,69$, 2H), 4,55 (d, $J = 5,80$ Hz, 2H), 6,18 (tt, $J = 55,26, 4,56$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,78, 4,73$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 7,90$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 8,33 (dd, $J = 8,24, 2,14$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 4,58, 1,22$ Hz, 1H), 8,57-8,61 (m, 1H), 9,14 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H), 9,34 (t, $J = 5,95$ Hz, 1H).

[01027] 6-[4-[Acetil(3,3-difluoropropil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-639)



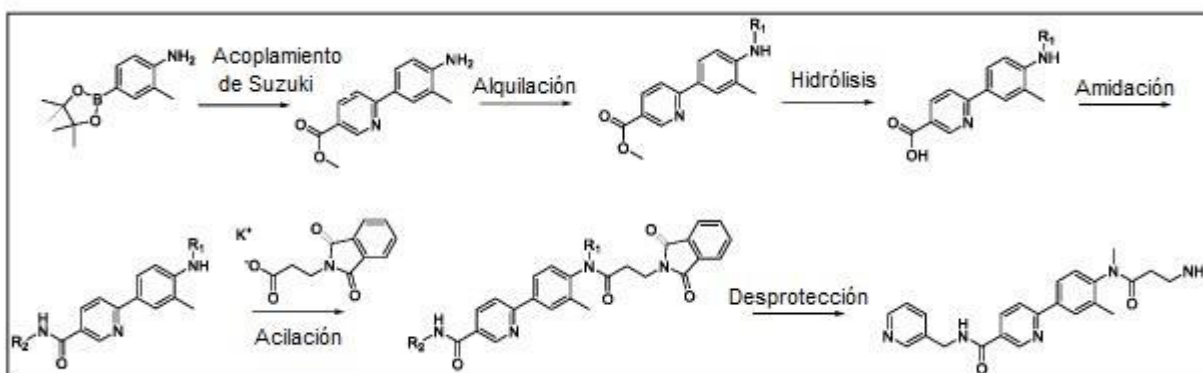
[01028] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(3,3-difluoropropil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-

piridilmetil)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amorfo blanco (25 mg, 64 %).

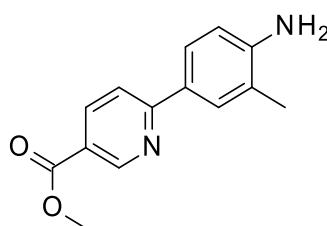
[01029] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,39$ min; $m/z = 439,56$ ($M+H$)⁺.

[01030] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,68 (s, 3H), 1,93 - 2,16 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,12 - 3,28 (m, 1H), 4,06 - 4,20 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 5,92$ Hz, 2H), 5,90 - 6,38 (m, 1H), 7,37 (dd, $J = 7,84, 4,70$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,36$ Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 8,04 - 8,08 (m, 1H), 8,12 - 8,21 (m, 2H), 8,32 (dd, $J = 8,19, 2,26$ Hz, 1H), 8,45 - 8,49 (dd, $J = 4,83, 1,46$ Hz, 1H), 8,58 (m, 1H), 9,12 (d, $J = 2,09$ Hz, 1H), 9,29 - 9,37 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H).

Síntesis de acuerdo con el esquema 7.



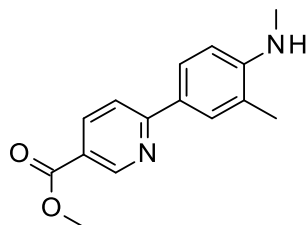
[01031] 6-(4-amino-3-metilfenil)nicotinato de metilo (acoplamiento de Suzuki de acuerdo con el esquema 1, paso 1)



[01032] A partir de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (200 mg, 0,858 mmol) y 6-bromopiridin-3-carboxilato de metilo (271 mg, 1,25 mmol), se obtuvo 6-(4-amino-3-metil-fenil)piridin-3-carboxilato de metilo (105 mg, 45 %).

[01033] LC-MS (Método 2): $T_r = 0,93$ min; $m/z = 243,07$ ($M+H$)⁺.

[01034] 6-[3-metil-4-(metilamino)fenil]piridin-3-carboxilato de metilo

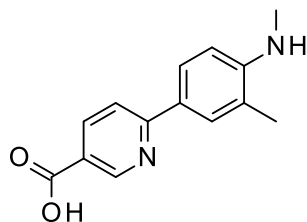


[01035] A una solución del 6-(4-amino-3-metil-fenil)piridin-3-carboxilato de metilo (650 mg, 2,28 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (2,4 ml, 22,8 mmol) a 0 °C, se agregó MeOTf (275 μ l, 2,51 mmol) y la MR se agitó a TA durante 1 h. La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-30 % en ciclohexano) obteniéndose 6-[3-metil-4-(metilamino)fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (175 mg, 20 %).

[01036] LC-MS (Método 2): T_r = 1,11 min; m/z = 257,11 (M+H)⁺.

10 **[01037]** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,14 (s, 3H), 2,79 (d, J = 4,89 Hz, 3H), 3,86 (s, 3H), 5,60 (m, 1H), 6,56 (d, J = 8,44 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,51 Hz, 2H), 8,18 (dd, J = 8,56, 2,32 Hz, 1H), 9,01 (dd, J = 2,32, 0,86 Hz, 1H).

15 **[01038] Ácido 6-[3-Metil-4-(metilamino)fenil]piridin-3-carboxílico (de acuerdo con el esquema 1, paso 2)**



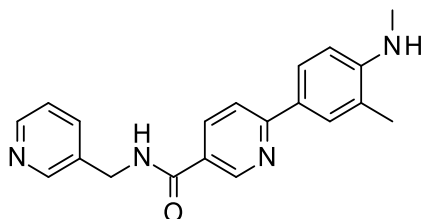
[01039] La hidrólisis de 6-[3-metil-4-(metilamino)fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (175 mg, 0,68 mmol) proporcionó ácido 6-[3-metil-4-(metilamino)fenil]piridin-3-carboxílico (136 mg, 82 %).

20 **[01040]** LC-MS (Método 2): T_r = 0,44 min; m/z = 243,08 (M+H)⁺.

[01041] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,14 (s, 3H), 2,79 (d, J = 4,65 Hz, 3H), 5,57 (br d, J = 4,65 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,84 - 7,92 (m, 3H), 8,15 (dd, J = 8,44, 2,32 Hz, 1H), 8,99 (dd, J = 2,26, 0,79 Hz, 1H).

25 **[01042] 6-[3-Metil-4-(metilamino)fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (de**

acuerdo con el esquema 2, paso 5)

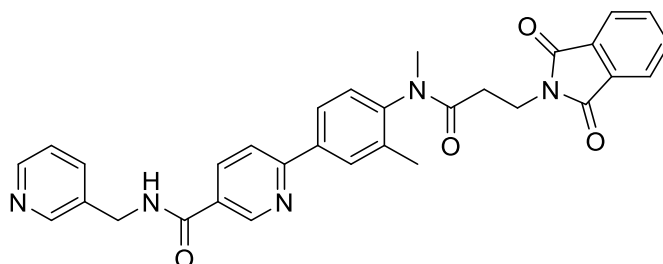


[01043] A partir de ácido 6-[3-metil-4-(metilamino)fenil]piridin-3-carboxílico (135 mg, 0,56 mmol) y 3-piridilmetanamina (68 µl, 0,67 mmol), se obtuvo 6-[3-metil-4-(metilamino)fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (175 mg, 94 %).

[01044] LC-MS (Método 2): $T_r = 0,84$ min; $m/z = 333,10$ ($M+H$)⁺.

[01045] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,14 (s, 3H), 2,79 (d, $J = 4,70$ Hz, 3H), 4,51 (d, $J = 5,75$ Hz, 2H), 5,52 (br d, $J = 5,05$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,54$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,66, 4,88$ Hz, 1H), 7,73 (br d, $J = 8,01$ Hz, 1H), 7,82 - 7,91 (m, 3H), 8,16 (dd, $J = 8,36, 2,26$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 4,70, 1,57$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 1,92$ Hz, 1H), 8,98 (d, $J = 1,92$ Hz, 1H), 9,17 (t, $J = 5,84$ Hz, 1H).

[01046] 6-[4-[3-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)propanoil-metil-amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida



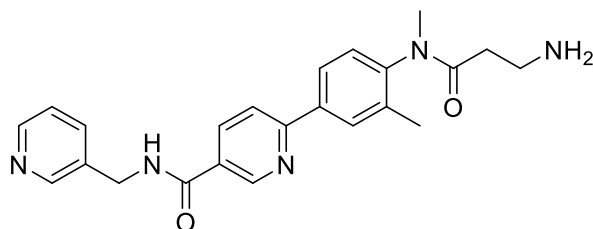
[01047] A una suspensión de 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoato de potasio (140 mg, 0,54 mmol) en DCM (2,6 ml) y DMF (26 µl), se agregó cloruro de tionilo (60 µl, 0,82 mmol) y la MR se calentó a reflujo durante 2 h. El solvente se evaporó al vacío y el sólido remanente se agregó cuidadosamente a una solución de 6-[3-metil-4-(metilamino)fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (181 mg, 0,54 mmol) disuelto en una 1:1 mezcla de THF/DMF (6 ml) y piridina (88 µl, 1,1 mmol). La MR se agitó a TA durante 1 hora y luego se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM) obteniéndose 6-[4-[3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoil-metil-amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (170 mg, 59 %).

[01048] LC-MS (Método 2): $T_r = 0,89$ min; $m/z = 537,07$ ($M+H$)⁺.

[01049] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.20-2.43 (m, 5H), 3.07 (s, 3H), 3.74 (t, $J = 7.49$ Hz, 2H), 4.68 (br d, $J = 5.57$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.19$ Hz, 1H), 7.79 (s, 3H), 7.94-8.05 (m, 3H), 8.09-8.18 (m, 2H), 8.35 (dd, $J = 8.36, 2.26$ Hz, 1H), 8.45 - 8.51 (m, 1H), 8.79 (d, $J = 5.40$ Hz, 1H), 8.89 - 8.92 (m, 1H), 9.14 (d, $J = 1.92$ Hz, 1H), 9.58 (t, $J = 5.75$ Hz, 1H).

5

[01050] 6-[4-[3-aminopropanoil(metil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-593)

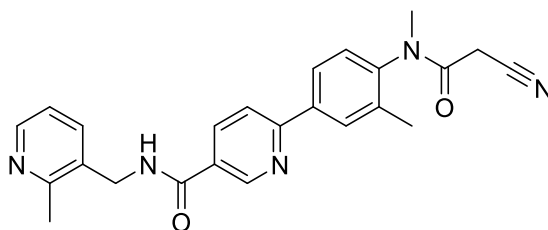


[01051] A una suspensión de 6-[4-[3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoil-metil-amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (170 mg, 0,32 mmol) en EtOH (5 ml) calentado a reflujo, se agregó hidrazina al 35 % en agua (58 μl , 0,64 mmol). La MR se agitó a reflujo durante 10 h y a TA durante la noche. Se formó un precipitado blanco y se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó y el producto crudo se suspendió en DCM (5 ml). Se decantó DCM y el residuo se disolvió en solución saturada y acuosa NaHCO_3 (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y evaporaron obteniéndose 6-[4-[3-aminopropanoil(metil)amino]-3-metil-fenil]-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (25 mg, 19 %) en forma de sólido amarillo claro.

[01052] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,30$ min; $m/z = 404,1$ ($M+H$) $^+$.

[01053] ^1H RMN (400 MHz, 80 $^\circ\text{C}$, DMSO- d_6): δ 1.93-2.01 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.71-2.78 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 4.55 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.99-8.08 (m, 1H), 8.12 (bs, 2H), 8.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.59 (bs, 1H), 9.12 (m, 1H), 9.35 (m, 1H).

[01054] 6-[4-[(2-cianoacetil)-metil-amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil] piridin-3-carboxamida (I-492)



[01055] La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[(2-cianoacetil)-metil-amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (380 mg, 80 %).

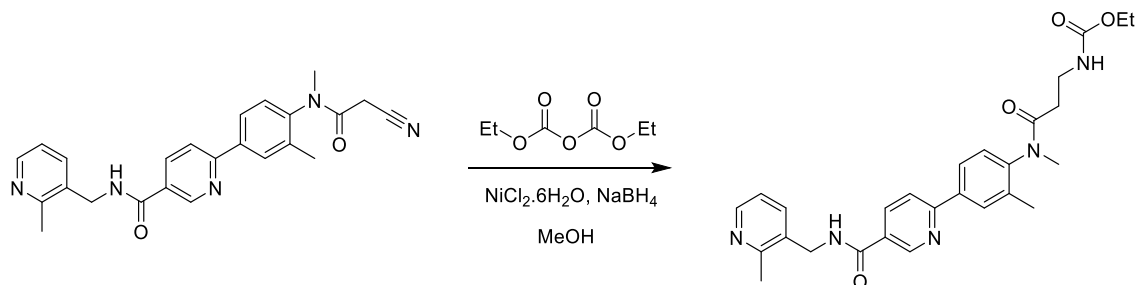
[01056] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,31$ min; $m/z = 414,17$ ($M+H$)⁺.

- 5 **[01057]** ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,21 y 2,30 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,13 y 3,23 (s, 3H), 3,43 (d, $J = 18,82$ Hz, 1H), 3,60 (d, $J = 18,82$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 5,61$ Hz, 2H), 7,21 (dd, $J = 7,74, 4,89$ Hz, 1H), 7,29 y 7,46 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,68$ Hz, 1H), 8,01 y 8,07 (dd, $J = 8,17, 2,02$ Hz, 1H), 8,10 y 8,15 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 1,54$ Hz, 1H), 8,30-8,37 (m, 2H), 9,13 y 9,14 (d, $J = 2,12$ Hz, 1H), 9,22 (t, $J = 5,61$ Hz, 1H).

10

[01058] Luego, I-492 se llevó adelante en los siguientes pasos:

[01059] N-[3-[N,2-dimetil-4-[5-[(2-metil-3-piridil)metilcarbamoil]-2-piridil]anilino]-3-oxo-propil]carbamato de metilo (I-491)



15

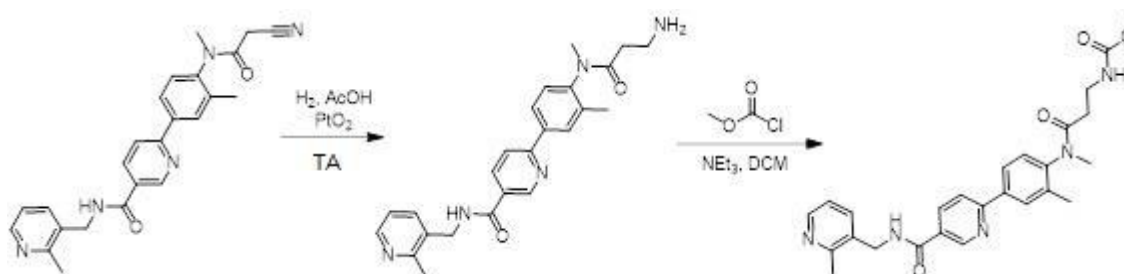
[01060] A una solución de 6-[4-[(2-cianoacetil)-metil-amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (50,0 mg, 0,121 mmol) y NiCl₂·6H₂O (0,0287 g, 0,121 mmol) en metanol (0,5 ml), se agregó NaBH₄ (0,0183 g, 0,484 mmol), seguido de dicarbonato de dietilo (0,0534 ml, 0,363 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 4 h y luego se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se recolectaron, se secaron y concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM) proporcionó N-[3-[N,2-dimetil-4-[5-[(2-metil-3-piridil)metilcarbamoil]-2-piridil]anilino]-3-oxo-propil]carbamato de etilo (14 mg, 24 %).

[01061] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,33$ min; $m/z = 490,2$ ($M+H$)⁺.

- 25 **[01062]** ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (t, $J = 6,99$ Hz, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,13 (q, $J = 6,99$ Hz, 2H), 3,88 (q, $J = 7,56$ Hz, 2H), 4,50 (d, $J = 5,62$ Hz, 2H), 6,95 (t, $J = 5,34$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 7,69, 4,92$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,20$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,64, 1,53$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,16, 2,04$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 8,40,$

0,72 Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 1,81$ Hz, 1H), 8,31-8,35 (m, 2H), 9,13 (dd, $J = 2,38, 0,72$ Hz, 1H), 9,21 (t, $J = 5,62$ Hz, 1H).

[01063] 6-[4-[3-aminopropanoil(metil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil] piridin-3-carboxamida



[01064] A una solución de 6-[4-[(2-cianoacetil)-metil-amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (94,0 mg, 0,227 mmol) en AcOH (1,5 ml), se agregó PtO₂ (0,00774 g, 0,0341 mmol). La MR se agitó en atmósfera de H₂ (globo) durante 4 h y luego otras 3 h. Se filtró sobre tierra de diatomeas y se concentró. Se agregó DCM y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó y se concentró obteniéndose 6-[4-[3-aminopropanoil(metil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida que se utilizó como tal en el siguiente paso.

[01065] LC-MS (Método 2): $T_r = 3,31$ min; $m/z = 418,19$ (M+H)⁺.

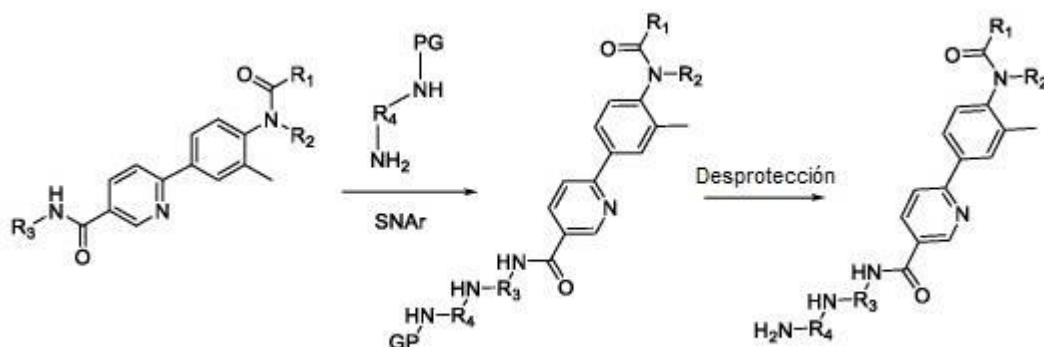
[01066] N-[3-[N,2-dimetil-4-[5-[(2-metil-3-piridil)metilcarbamoil]-2-piridil]anilino]-3-oxo-propil]carbamato de metilo (I-501)

[01067] De acuerdo con el esquema 3, paso 2, a partir de 6-[4-[3-aminopropanoil(metil)amino]-3-metil-fenil]-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (95,0 mg, 0,228 mmol) y cloroformato de metilo (0,0215 g, 0,228 mmol), purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM) proporcionó N-[3-[N,2-dimetil-4-[5-[(2-metil-3-piridil)metilcarbamoil]-2-piridil]anilino]-3-oxo-propil]carbamato (8 mg, 7 %).

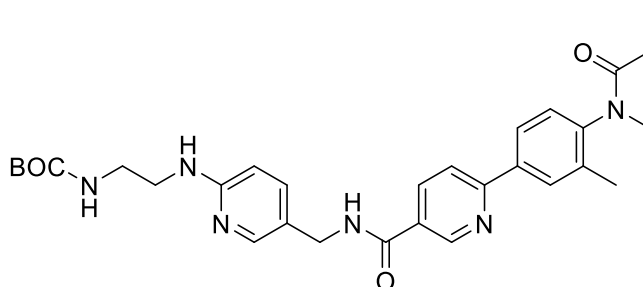
[01068] LC-MS (Método 8): $T_r = 3,11$ min; $m/z = 476,15$ (M+H)⁺.

[01069] ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,02 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,12 (d, $J=7,07$ Hz, 1H), 3,16 (d, $J=7,07$ Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 4,52 (d, $J=5,51$ Hz, 2H), 7,02 (t, $J = 5,69$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 7,74, 4,90$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,19$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,74, 1,27$ Hz, 1), 8,05 (dd, $J = 8,35, 1,83$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J=8,21$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 1,70$ Hz, 1H), 8,34 (m, 2 H), 9,14 (d, $J = 2,15$ Hz, 1H), 9,22 (t, $J = 5,51$ Hz, 1H).

Síntesis de acuerdo con el esquema 8.



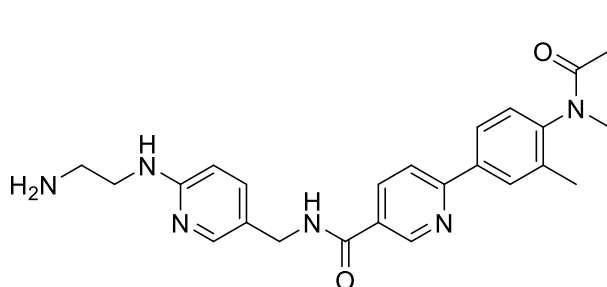
[01070] (2-((5-((6-(3-metil-4-(N-metilpropionamido)fenil)nicotinamido)metil)piridin-2-il)amino)etil)carbamato de *tert*-butilo



- 5 [01071] N-[(6-fluoro-3-piridil)metil]-6-[3-metil-4-[metil(propanoil)amino]fenil] piridin-3-carboxamida (725 mg, 1,30 mmol) (preparada de acuerdo con el esquema 4) y N-(2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo (7,3 ml, 42 mmol) se agitaron a 120 °C durante 24 h y 2 días. a TA. La MR se diluyó con DCM, la capa orgánica se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. La muestra se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-7 % en DCM) obteniéndose (2-((5-((6-(3-metil-4-(N-metilpropionamido)fenil)nicotinamido)metil)piridin-2-il)amino)etil)carbamato de *tert*-butilo (0,33 g, 46 %).

[01072] LC-MS (Método 2): T_r = 0,96 min; m/z = 547,2 (M+H)⁺.

- 15 [01073] N-((6-((2-aminoetil)amino)piridin-3-il)metil)-6-(3-metil-4-(N-metilpropionamido)fenil)nicotinamida (I-527)



[01074] A una solución de N-[2-[[5-[[[6-[3-metil-4-[metil(propanoil)amino] fenilo] piridin-3-carbonil]amino]metil]-2-piridil]amino]etil]carbamato de *tert*-butilo (110 mg, 0,201 mmol) en THF (3 ml) previamente enfriado a 0 °C, se le agregó HCl en dioxano (4M, 1,26 ml, 5,03 mmol) y la MR se agitó a TA. El sólido obtenido se lavó con THF y se secó obteniéndose sal de clorhidrato

5 N-[[6-(2-aminoetilamino)-3-piridil]metil]-6-[3-metil-4-[metil(propanoil) amino]fenil]piridin-3-carboxamida en forma de sólido blanco (28 mg, 28 %).

[01075] LC-MS (Método 4): $T_r = 1,29$ min, $m/z = 447,19$ ($M+H$)⁺.

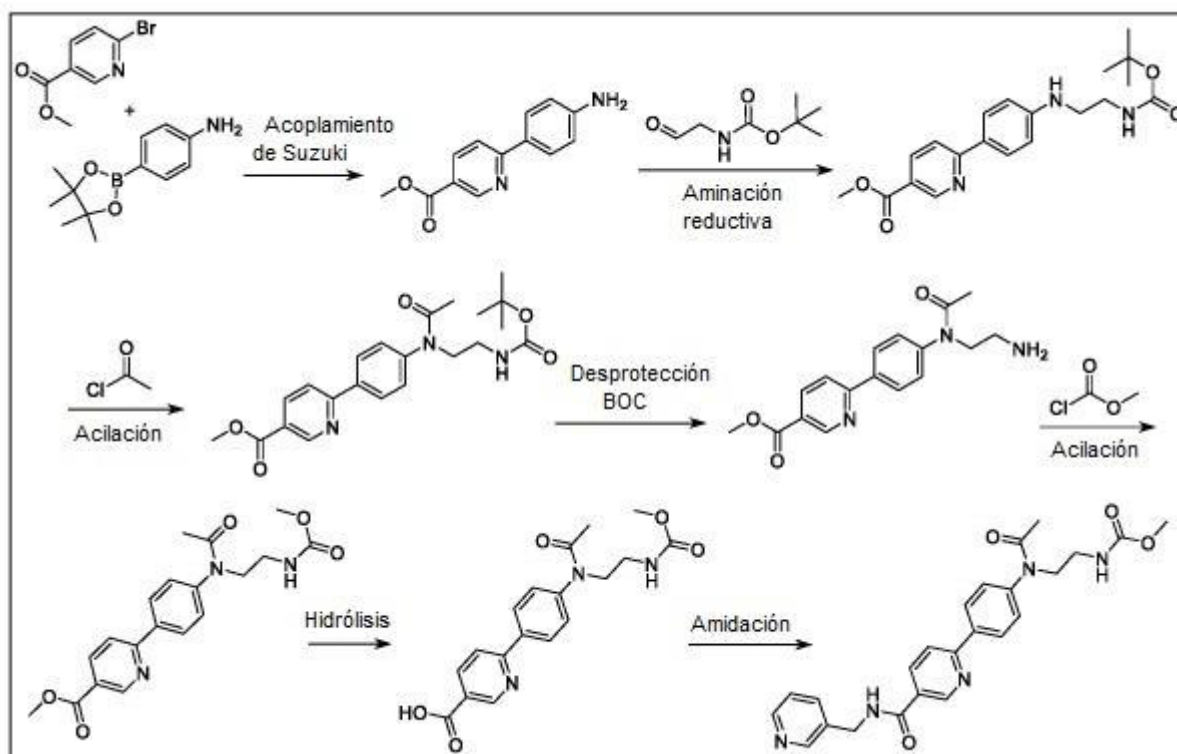
[01076] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,91 (t, $J = 7,49$ Hz, 3H), 1,71 - 1,78 (m, 2H), 1,81 - 1,89 (m, 1H), 1,91 - 1,98 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,52 - 3,70 (m, 2H), 4,41 (br d, $J =$
10 5,40 Hz, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 8,36$ Hz, 1H), 7,94 (m, 2H), 8,00 - 8,12 (m, 5H), 8,13 (br d, $J = 9,06$ Hz, 1H), 8,29 - 8,34 (m, 1H), 9,11 (d, $J = 1,74$ Hz, 1H), 9,39 (m, 1H).

[01077] Se disolvió clorhidrato de N-[[6-(2-aminoetilamino)-3-piridil]metil]-6-[3-metil-4-[metil(propanoil)amino] fenil]piridin-3-carboxamida (16,7 mg, 0,0345 mmol) en agua (5 ml) y se alcalinizó a pH 8 con NaOH 1M. La MR se agitó a TA durante 30 min y luego se extrajo con
15 DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y evaporaron obteniéndose N-[[6-(2-aminoetilamino)-3-piridil]metil]-6-[3-metil-4-[metil(propanoil)amino]fenil]piridin-3-carboxamida (14,4 mg, 77 %).

[01078] LC-MS (método 8): $T_r = 3,09$ min, $m/z = 447,63$ ($M+H$)⁺.

[01079] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,90 (t, $J = 7,32$ Hz, 3H), 1,73-1,86 (m, 1H), 1,87-
20 2,03 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,62 - 2,69 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,16-3,22 (m, 2H), 4,31 (br d, $J = 5,23$ Hz, 2H), 6,44 (br d, $J = 8,19$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,19$ Hz, 2H), 7,94 (m, 1H), 8,03 (br d, $J = 7,49$ Hz, 1H), 8,07-8,16 (m, 2H), 8,25-8,31 (m, 1H), 9,08 (m, 2H).

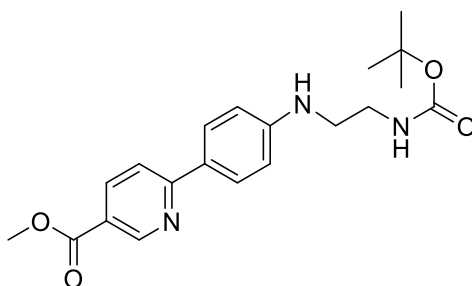
Síntesis de acuerdo con el esquema 9.



[01080] 6-(4-aminofenil)piridin-3-carboxilato de metilo

[01081] Como se describe en el esquema 5, paso 1

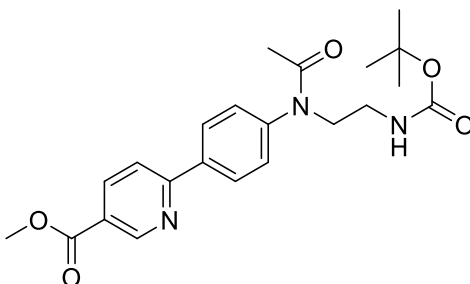
5 **[01082] 6-[4-[2-(*tert*-butoxycarbonilamino)etilamino]fenil]piridin-3-carboxilato de metilo**



10 **[01083]** De acuerdo con el esquema 1, paso 4, que utiliza 6-(4-aminofenil)piridin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,74 mmol) y N-(2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (129 mg, 0,81 mmol) y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (484 mg, 1,84 mmol). La trituración del producto crudo con ACN proporcionó 6-[4-[2-(*tert*-butoxycarbonilamino)etilamino]fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (251 mg, 55 %).

[01084] LC-MS (Método 2): $T_r = 1,14$ min; $m/z = 372,13$ ($M+H$)⁺.

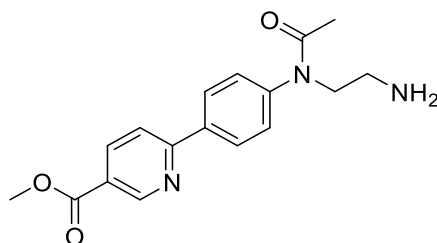
[01085] 6-[4-[acetil-[2-(*tert*-butoxycarbonilamino)etil]amino]fenil] piridin-3-carboxilato de

metilo

5 **[01086]** De acuerdo con el esquema 1, paso 5, que utiliza 6-[4-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilamino]fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (53 mg, 0,09 mmol) y cloruro de acetilo (86,9 μ L, 0,09 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-5 % en DCM) y la trituración adicional con DCM proporcionó 6-[4-[acetil-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil]amino]fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (124 mg, 32 %).

[01087] LC-MS (Método 2): T_r = 1,04 min; m/z = 358,06 $[M+H-56]^+$.

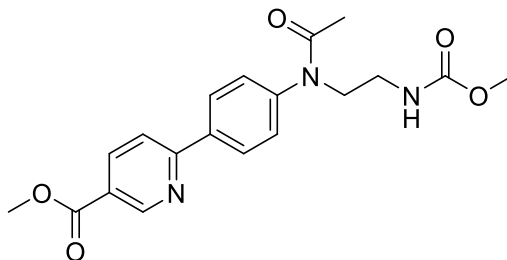
10

[01088] 6-[4-[acetil(2-aminoetil)amino]fenil]piridin-3-carboxilato de metilo

15 **[01089]** La desprotección de Boc se llevó a cabo de manera similar a la descrita anteriormente para I-486. A partir de 6-[4-[acetil-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil]amino]fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (124 mg, 0,30 mmol), se obtuvo 6-[4-[acetil(2-aminoetil)amino]fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (80 mg, 48 %) y se utilizó como tal en el siguiente paso.

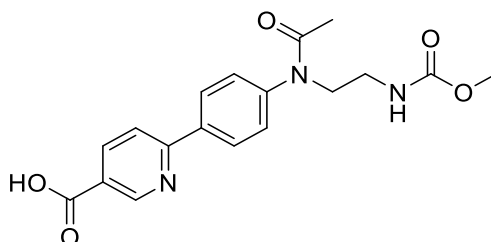
[01090] LC-MS (Método 2): T_r = 0,76 min; m/z = 314,06 $(M+H)^+$

20 **[01091] 6-[4-[acetil-[2-(metoxycarbonilamino)etil]amino]fenil] piridin-3-carboxilato de metilo**



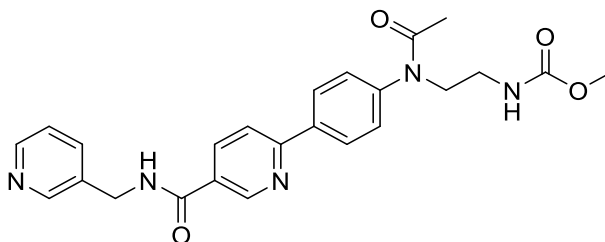
- [01092] De acuerdo con el esquema 1, paso 5, que utiliza 6-[4-[acetil(2-aminoetil)amino]fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,26 mmol) y cloroformato de metilo (20 μ l, 0,26 mmol), se obtuvo 6-[4-[acetil-[2-(metoxycarbonilamino)etil]amino]fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (80 mg, 46 %) y se utilizó como tal en el siguiente paso.
- [01093] LC-MS (Método 2): T_r = 0,85 min; m/z = 372,11 ($M+H$)⁺.

[01094] Ácido 6-[4-[Acetil-[2-(metoxycarbonilamino)etil]amino]fenil]piridin-3-carboxílico



- [01095] De acuerdo con el esquema 1, paso 2, la hidrólisis de 6-[4-[acetil-[2-(metoxycarbonilamino)etil] amino]fenil]piridin-3-carboxilato de metilo (40 mg, 0,11 mmol) proporcionó ácido 6-[4-[acetil-[2-(metoxycarbonil amino)etil]amino]fenil]piridin-3-carboxílico (15 mg, 37 %).
- [01096] LC-MS (Método 1): T_r = 0,38 min; m/z = 358,12 ($M+H$)⁺.

[01097] N-[2-[N-acetil-4-[5-(3-piridilmetilcarbamoil)-2-piridil]anilino] etil]carbamato de metilo (I-466)



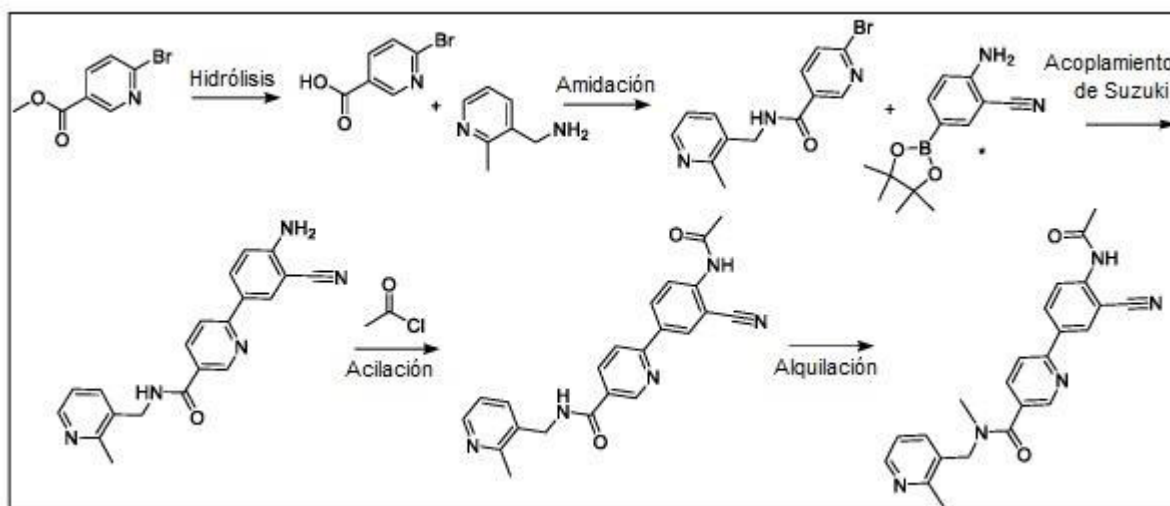
- [01098] De acuerdo con el esquema 2, paso 5, a partir de ácido 6-[4-[acetil-[2-(metoxycarbonilamino)etil]amino] fenil]piridin-3-carboxílico (15 mg, 0,04 mmol) y 3-piridilmetanamina (5,1 μ l, 0,05 mmol), purificación mediante cromatografía en columna

ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % in DCM) y trituración con éter de dietilo proporcionó N-[2-[N-acetil-4-[5-(3-piridilmetilcarbamoil)-2-piridil] anilino]etil]carbamato de metilo en forma de sólido blanco (11 mg, 56 %).

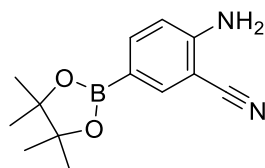
[01099] LC-MS (Método 8): $T_r = 2,82$ min; $m/z = 448,10$ ($M+H$)⁺.

- 5 **[01100]** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,79 (bs, 1H), 3,12 (q, $J = 6,26$ Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,69 (t, $J = 6,26$ Hz, 2H), 4,54 (d, $J = 5,76$ Hz, 2H), 7,19 (bs, 1H), 7,37 (dd, $J = 7,89, 4,86$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,89$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,02$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,44$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,26$ Hz, 2H), 8,33 (dd, $J = 8,26, 2,20$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 4,43$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,13 (d, $J = 1,89$ Hz, 1H), 9,32 (t, $J = 5,76$ Hz, 1H).

10 Síntesis de acuerdo con el esquema 10.

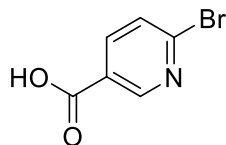


[01101] * 2-Amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo para el paso 2



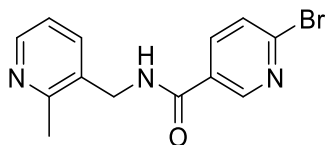
- 15 **[01102]** De acuerdo con el esquema 1, paso 1, a partir de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (967 mg, 3,81 mmol) y 2-amino-5-bromo-benzonitrilo, la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-50 % en ciclohexano) proporcionó 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo en forma de un sólido blanco (387 mg, 56 %).

[01103] LC-MS (Método 1): $T_r = 1,11$ min; $m/z = 245,14$ ($M+H$)⁺.

[01104] Ácido 6-bromopiridin-3-carboxílico

5 **[01105]** De acuerdo con el esquema 1, paso 2, la hidrólisis de 6-bromopiridin-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1,40 mmol) proporcionó ácido 6-bromopiridin-3-carboxílico en forma de sólido blanco (238 mg, 84 %).

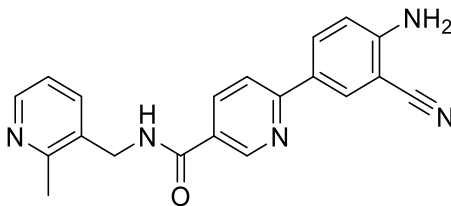
[01106] LC-MS (Método 1): $T_r = 0,65$ min; $m/z = 203,93$ ($M+H$)⁺.

[01107] 6-Bromo-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida

10 **[01108]** De acuerdo con el esquema 2, paso 5, mediante el uso de ácido 6-bromopiridin-3-carboxílico (238 mg, 1,17 mmol) y (2-metil-3-piridil)metanamina (171 mg, 1,40 mmol), se obtuvo 6-bromo-N-[(2-metil-3-piridil) metil]piridin-3-carboxamida (399 mg, 93 %) en forma de sólido marrón claro que se usó como tal en el siguiente paso.

[01109] LC-MS (Método 1): $T_r = 0,49$ min; $m/z = 307,96$ ($M+H$)⁺.

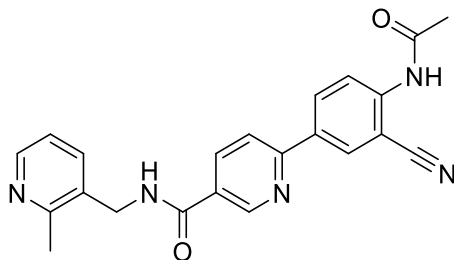
15

[01110] 6-(4-Amino-3-ciano-fenil)-N-[(2-metil-3-piridil)metil] piridin-3-carboxamida

20 **[01111]** De acuerdo con el esquema 1, paso 1, el uso de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (271 mg, 1,0 mol) y 6-bromo-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (240 mg, 0,66 milimoles) triturado con hexano/EtOAc proporcionó 6-(4-amino-3-ciano-fenil)-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (156 mg, 64 %).

[01112] LC-MS (Método 1): $T_r = 0,54$ min; $m/z = 344,06$ ($M+H$)⁺.

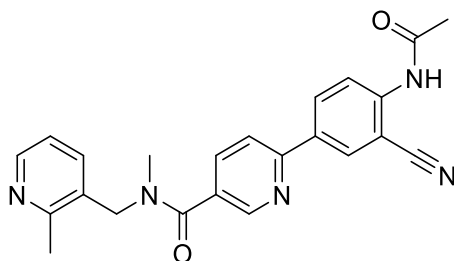
[01113] 6-(4-Acetamido-3-ciano-fenil)-N-[(2-metil-3-piridil)metil] piridin-3-carboxamida



[01114] Siguiendo el esquema 1, paso 5, el uso de 6-(4-amino-3-ciano-fenil)-N-[(2-metil-3-piridil) metil]piridin-3-carboxamida (70 mg, 0,190 mmol) y cloruro de acetilo (27 μ L, 0,38 mmol) proporcionó 6-(4-acetamido-3-ciano-fenil)-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (40 mg, 31 %) que se utilizó como tal en el siguiente paso.

[01115] LC-MS (Método 1): T_r = 0,51 min; m/z = 386,11 ($M+H$)⁺.

[01116] 6-(4-Acetamido-3-ciano-fenil)-N-metil-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (I-483)



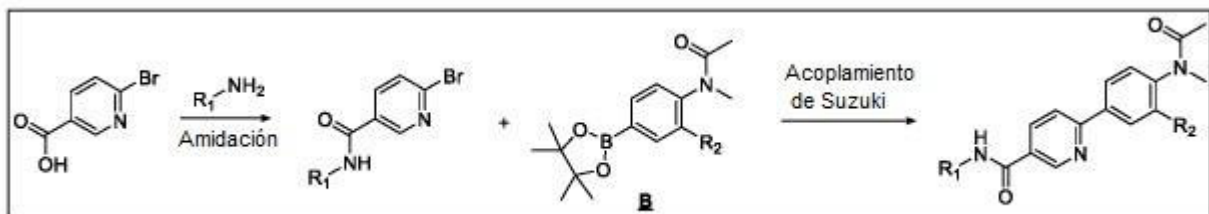
10

[01117] De acuerdo con el esquema 3, paso 3, a partir de 6-(4-acetamido-3-ciano-fenil)-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida (40,0 mg, 0,06 mmol), la purificación del producto crudo mediante HPLC preparativa (Método 9) proporcionó 6-(4-acetamido-3-ciano-fenil)-N-metil-N-[(2-metil-3-piridil)metil]piridin-3-carboxamida en forma de sólido blanco (2,13 mg, 16 %). LC-MS (Método 8): T_r = 2,83 min; m/z = 400,29 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,29 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,96 (bs, 3H), 4,80 (bs, 2H), 7,19 (bs, 1H), 7,53 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,75 (bs, 1H), 7,90 (bs, 1H), 8,19 (bs, 1H), 8,31 (bs, 1H), 8,46 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,78 (bs, 1H).

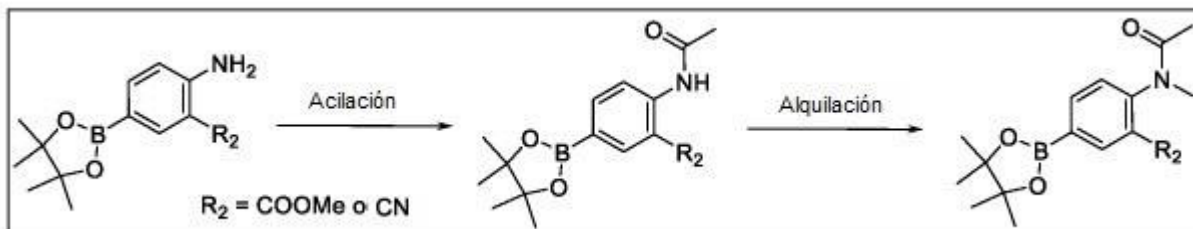
15

20 **Síntesis de acuerdo con el Esquema 11**

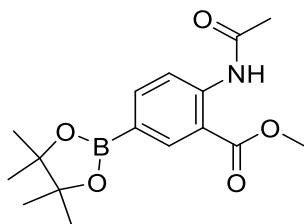
[01118] Preparación de I-662 e I-663



[01119] Nota: El intermedio B se prepara en 2 pasos de acuerdo con el siguiente esquema:



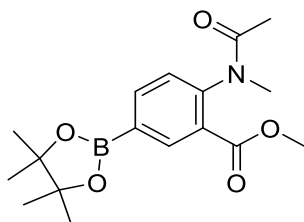
5 **[01120] 2-acetamido-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo**



[01121] La acilación de acuerdo con el esquema 1, paso 5, a partir de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (150 mg, 0,54 mmol) y acetilo (116 μ l, 1,62 mmol), proporcionó 2-acetamido-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (160 mg) que se usó como tal en el siguiente paso.

[01122] LC-MS (Método 4): $T_r = 1,40$ min; $m/z = 320,12$ ($M+H$)⁺.

[01123] 2-[acetil(metil)amino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoate de metilo

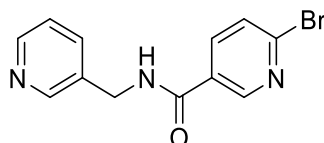


[01124] La acilación de acuerdo con el esquema 3, paso 3 (con THF como disolvente), a partir de 2-acetamido-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (160 mg, 0,500 mmol) proporcionó 2-[acetil(metil)amino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo.

il)benzoato de metilo (180 mg, 54 %) que se usó como tal en el siguiente paso.

[01125] LC-MS (Método 4): $T_r = 1,09$ min; $m/z = 334,14$ ($M+H$)⁺.

[01126] 6-bromo-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida

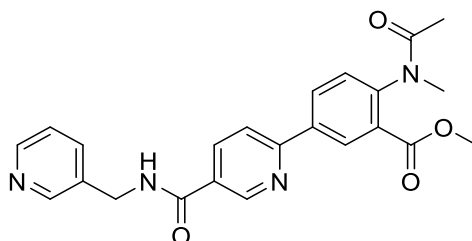


5

[01127] De acuerdo con el esquema 1, paso 3, a partir de ácido 6-bromopiridin-3-carboxílico (870 mg, 4,3 mmol) y 3-piridilmetanamina (0,53 ml, 5,2 mmol), la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM) proporcionó 6-bromo-N-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (250 mg, 10 %) en forma de sólido marrón claro.

10 **[01128]** LC-MS (Método 2): $T_r = 0,68$ min.; $m/z = 291,93 / 293,94$ ($M+H$)⁺.

[01129] 2-[acetil(metil)amino]-5-[5-(3-piridilmetilcarbamoil)-2-piridil]benzoato de metilo (I-662)

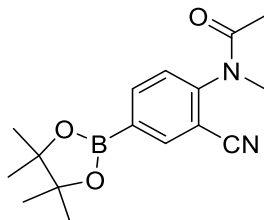


15 **[01130]** Siguiendo el esquema 1, paso 1, la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM) proporcionó 2-[acetil(metil)amino]-5-[5-(3-piridilmetilcarbamoil)-2-piridil]benzoato de metilo (34 mg, 15 %).

[01131] LC-MS (Método 8): $T_r = 2,92$ min, $m/z = 419,63$ ($M+H$)⁺.

20 **[01132]** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) mezcla de rotámeros: δ 1,67 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,54 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 7,34-7,39 (m 1H), 7,62 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 7,73-7,77 (m, 1H), 8,20-8,24 (m, 1H), 8,33-8,38 (m, 1H), 8,42-8,48 (m, 2H), 8,56-8,59 (m, 1H), 8,70 (d, $J = 2,14$ Hz, 1H), 9,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 9,35 (t, $J = 5,85$ Hz, 1H).

[01133] N-[2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N-metil-acetamida

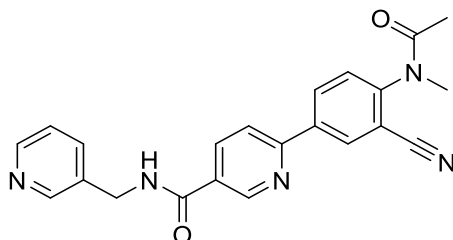


[01134] De manera similar, se preparó y utilizó *N*-[2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-*N*-metil-acetamida (142 mg 54 %) como tal en el siguiente paso.

[01135] LC-MS (Método 4): $T_r = 0,94$ min; $m/z = 301,13$ ($M+H$)⁺

5

[01136] 6-[4-[Acetil(metil)amino]-3-ciano-fenil]-*N*-(3-piridilmetil)piridin-3-carboxamida (I-663)



10

[01137] Siguiendo el esquema 1, paso 1, la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM) proporcionó 6-[4-[acetil(metil)amino]-3-ciano-fenil]-*N*-(3-piridilmetil) piridin-3-carboxamida en forma de un sólido marrón claro (34 mg, 38 %).

[01138] LC-MS (Método 8): $T_r = 2,87$ min; $m/z = 386,59$ ($M+H$)⁺.

15

[01139] ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,90 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 4,71 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 6,91 (m, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,8, 4,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,24-8,35 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,10 (m, 1H).

Ejemplo 2. Viabilidad celular en RS4;11 células y células MV-4-11

20

[01140] Se trataron aproximadamente 10 000 células MV-4-11 por pocillo de una placa de 96 pocillos con DMSO (sin control de fármaco) o cada compuesto de las Tablas E1 y E2 en una respuesta de dosis de 8 puntos durante 4 días. La viabilidad celular se midió mediante el uso de CellTiter Glo2. La IC₅₀ de cada compuesto se determinó utilizando CDD Vault. Los resultados de ejemplo se muestran en las Tablas E1 y E2.

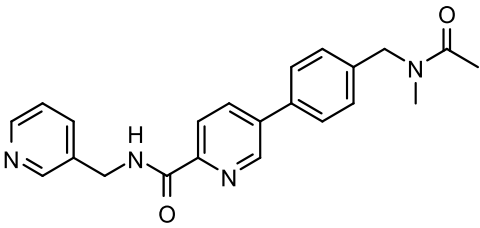
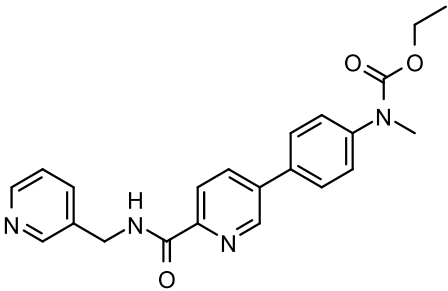
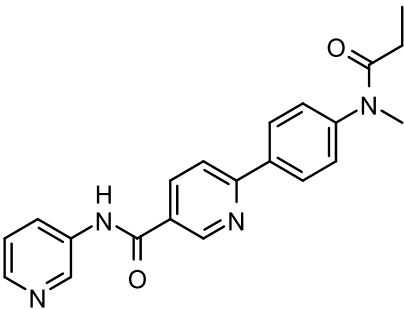
25

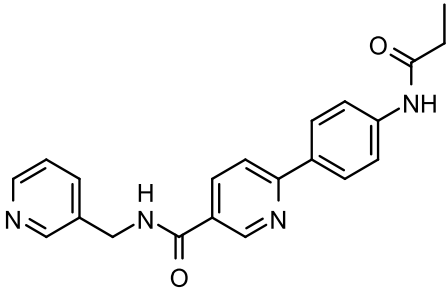
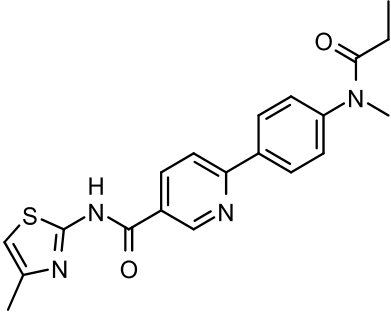
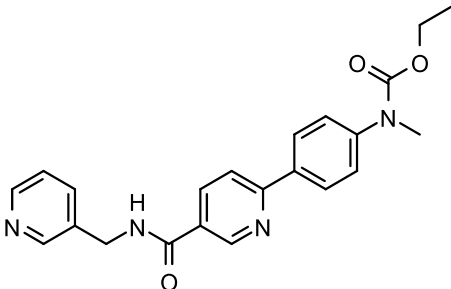
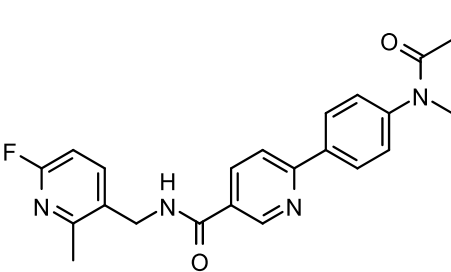
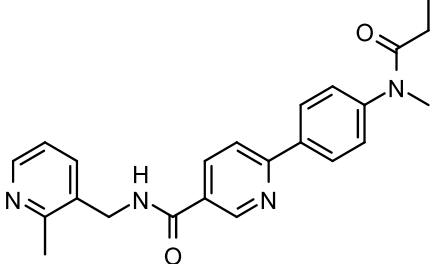
Ejemplo 3. Ensayo de actividad de NAMPT

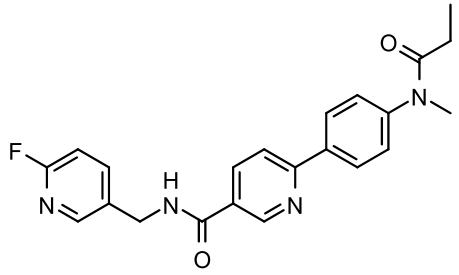
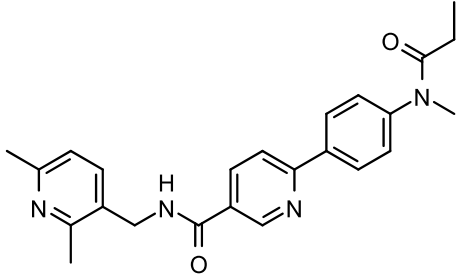
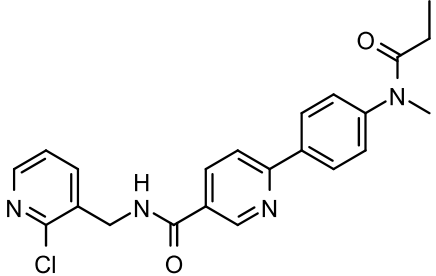
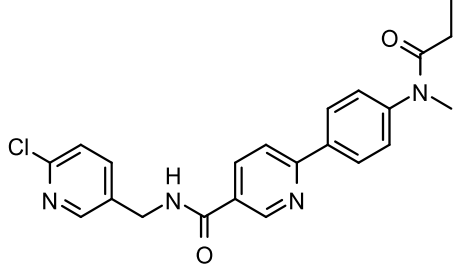
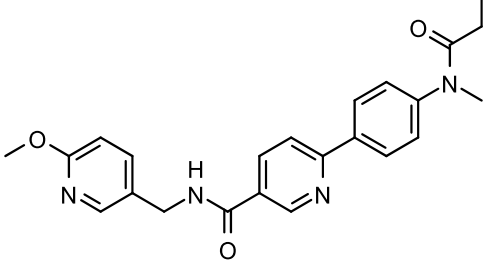
[01141] El ensayo de actividad de NAMPT (Abcam # ab221819) se realizó siguiendo el protocolo de reacción de dos pasos del fabricante. Brevemente, los compuestos se agregaron a una placa transparente de 96 pocillos utilizando el dispensador digital HP D300e. Se agregó NAMPT purificado a todos los pocillos excepto a los controles que no son NAMPT. La mezcla de reacción #1 se agregó a cada pocillo y la placa se incubó a 30 C durante 1 hora seguido de la adición de la mezcla de reacción #2. La absorbancia se midió a OD450 nm utilizando un lector de placas multimodo. Las lecturas se registraron durante 5 minutos y el porcentaje de inhibición se calculó mediante el uso de: $(1 - (\text{compuesto de OD450nm} / \text{sin fármaco OD450nm})) * 100$. Los resultados de ejemplo se muestran en la Tabla E3.

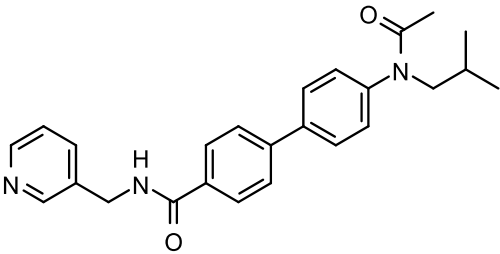
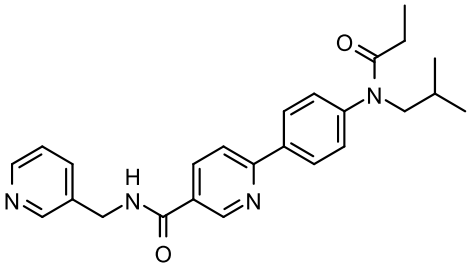
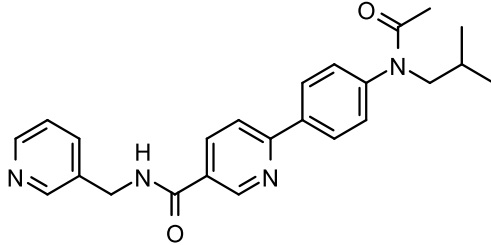
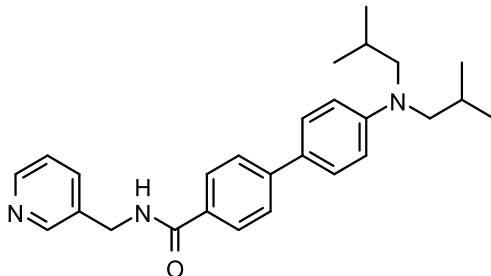
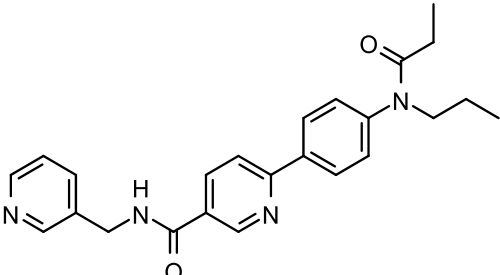
10

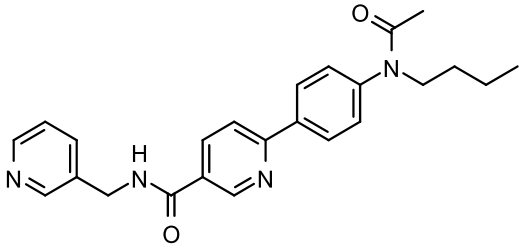
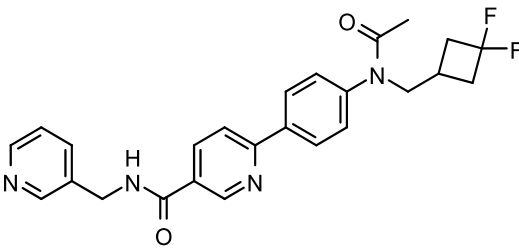
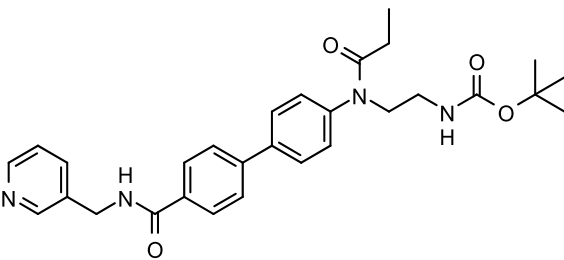
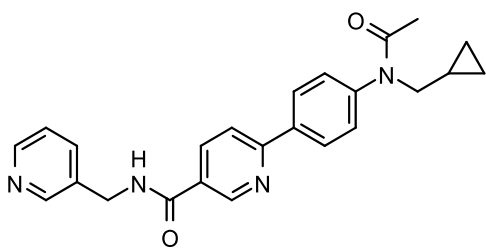
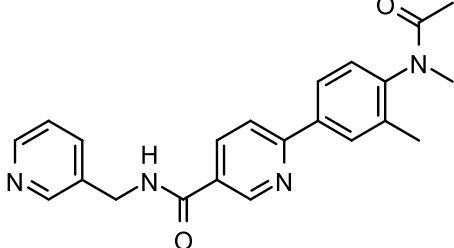
Tabla E1.

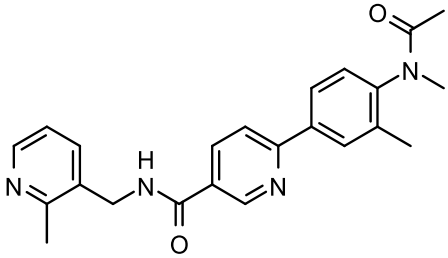
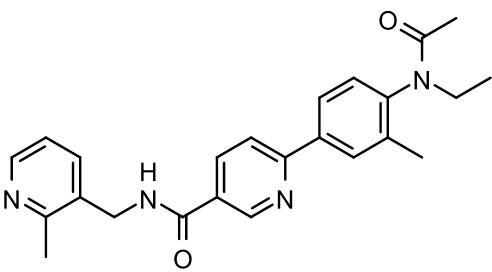
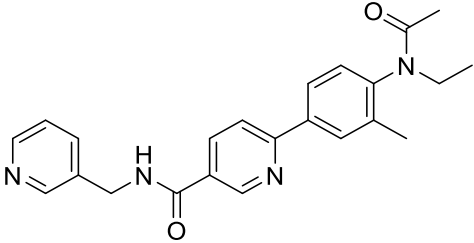
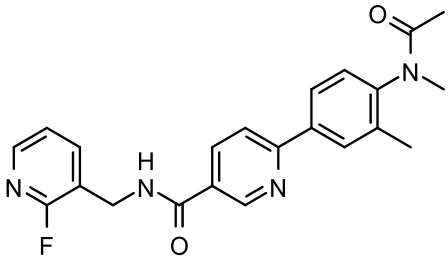
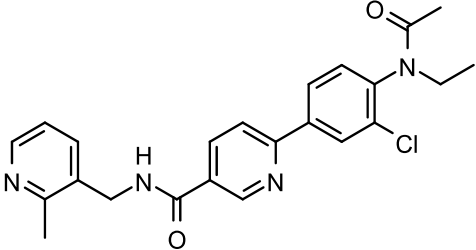
Estructura	Número de compuesto	MV-4-11 IC ₅₀ (μm)
	I-319	10
	I-330	6,08
	I-353	0,941

Estructura	Número de compuesto	MV-4-11 IC ₅₀ (μm)
	I-354	> 30,0
	I-355	2,91
	I-389	3,17
	I-390	4,26
	I-392	6,23

Estructura	Número de compuesto	MV-4-11 IC ₅₀ (μm)
	I-393	> 30,0
	I-394	3,52
	I-395	6,11
	I-396	6,56
	I-397	13,8

Estructura	Número de compuesto	MV-4-11 IC ₅₀ (μm)
	I-402	0,0587
	I-403	<0,0117
	I-404	0,032
	I-406	0,817
	I-410	0,119

Estructura	Número de compuesto	MV-4-11 IC ₅₀ (μm)
	I-411	0,125
	I-412	0,0825
	I-417	0,105
	I-421	0,117
	I-425	1,67

Estructura	Número de compuesto	MV-4-11 IC ₅₀ (μm)
	I-428	3,46
	I-429	4,03
	I-430	0,267
	I-436	13,8
	I-444	1,82

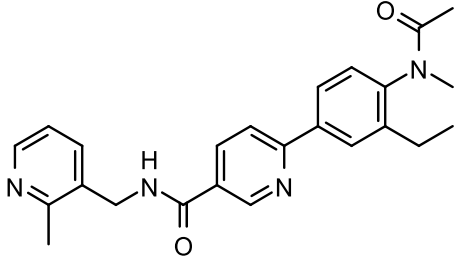
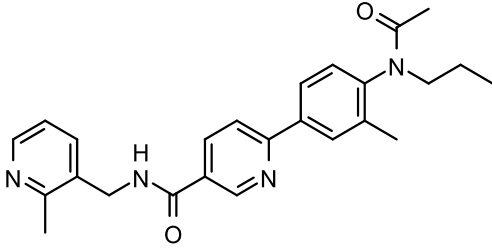
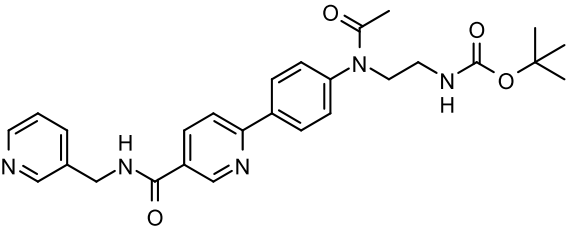
Estructura	Número de compuesto	MV-4-11 IC ₅₀ (μm)
	I-445	3,69
	I-446	2,17
	I-448	0,691

Tabla E2. Viabilidad celular MV-4-11

Número de compuesto	MV-4-11 IC ₅₀ (μm)
I-331	0,436
I-447	0,493
I-449	5,18
I-450	7,63
I-451	5,37
I-452	1,82
I-453	0,038
I-454	2,14
I-455	3,47
I-456	>30,0

Número de compuesto	MV-4-11 IC ₅₀ (μm)
I-457	9,85
I-458	1,71
I-459	1,51
I-460	>0,694
I-466	0,871
I-467	4,34
I-468	0,0333
I-481	0,104
I-482	0,226
I-483	>30,0

Número de compuesto	MV-4-11 IC ₅₀ (μm)
I-484	2,66
I-485	1,34
I-486	2,7
I-487	4,35
I-488	2,82
I-489	2,22
I-490	4,76
I-491	1,83
I-492	6,77
I-495	0,0107

Número de compuesto	MV-4-11 IC ₅₀ (µm)
I-496	>15,8
I-497	5,72
I-499	3,99
I-500	2,28
I-501	1,83
I-502	0,224
I-510	5,91
I-511	7,07
I-512	4,38
I-513	0,282
I-517	2,44
I-527	0,787
I-593	1,47
I-594	<0,00664
I-595	0,00453
I-596	0,00239
I-597	0,0216
I-599	0,00328

Número de compuesto	MV-4-11 IC ₅₀ (µm)
I-600	0,0206
I-601	0,0627
I-602	0,00556
I-603	<0,00589
I-604	0,033
I-605	0,351
I-606	0,0211
I-608	0,22
I-609	0,0135
I-610	0,037
I-611	0,00301
I-619	0,0672
I-620	0,00811
I-624	0,04
I-626	0,0237
I-629	0,358
I-630	0,137
I-631	1,58

Número de compuesto	MV-4-11 IC ₅₀ (µm)
I-639	0,133
I-652	0,0924
I-658	0,15
I-662	0,036
I-663	1,7
I-674	0,35
I-676	>0,997
I-677	0,00291
I-679	0,000566
I-681	0,00131
I-683	>0,997
I-684	0,341
I-685	0,34
I-687	0,261
I-689	0,0328
I-690	0,336

Tabla E3. Inhibición de NAMPT

Número de compuesto	Código*
I-330	A
I-331	A
I-353	C
I-354	A
I-355	A
I-389	A
I-390	A

Número de compuesto	Código*
I-392	A
I-393	A
I-394	A
I-395	A
I-396	C
I-397	B
I-402	C

Número de compuesto	Código*
I-403	C
I-404	B
I-406	B
I-410	B
I-411	B
I-412	B
I-417	A

Número de compuesto	Código*
I-421	B
I-425	A
I-430	B
I-444	A
I-445	A
I-446	A
I-447	A
I-448	A
I-449	A
I-450	B
I-451	B
I-452	A
I-453	C
I-454	A
I-455	A
I-456	A
I-457	A
I-458	A
I-459	A
I-460	A
I-466	A
I-467	A
I-468	B
I-481	A
I-482	B
I-483	A
I-484	A
I-485	A
I-486	A
I-487	A

Número de compuesto	Código*
I-488	A
I-489	A
I-490	A
I-491	A
I-492	A
I-495	C
I-496	A
I-497	A
I-499	A
I-500	A
I-501	A
I-502	A
I-510	A
I-511	A
I-512	A
I-513	B
I-517	A
I-527	A
I-593	A
I-594	C
I-595	C
I-596	C
I-597	C
I-599	C
I-600	B
I-601	B
I-602	C
I-603	C
I-604	B
I-605	B

Número de compuesto	Código*
I-606	C
I-608	B
I-609	C
I-610	B
I-611	C
I-619	C
I-620	C
I-624	B
I-626	C
I-629	B
I-630	C
I-631	B
I-639	B
I-652	C
I-658	B
I-662	C
I-663	B
I-674	B
I-676	A
I-677	C
I-679	C
I-681	C
I-683	C
I-684	A
I-685	C
I-687	A
I-689	C
I-690	C
I-693	B
I-696	C

Número de compuesto	Código*
I-697	C

Número de compuesto	Código*
I-698	A

*A= <33 % de inhibición

B= ≥33 a <66 % de inhibición

5 C= ≥66 % de inhibición

REFERENCIAS

1. American Cancer Society [Sociedad Americana contra el Cáncer]. 2017. Datos & Cifras sobre el cáncer, 2017, Atlanta: American Cancer Society.
2. Stewart BW, WildCP, editores. Informe mundial sobre el cáncer 2014 de Lyon: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer; 2014.
3. Taniguchi H, Moriya C, Igarashi H, Saitoh A, Yamamoto H, Adachi Y, Imai K. 2016. *Cancer stem cells in human gastrointestinal cancer. Cancer Sci* 107: 1556–1562.
4. Seyfried T y Huysentruyt LC. 2013. *On the Origin of Cancer Metastasis. Crit Rev Oncog.* 18(1-2): 43–73.
5. Bonnet D y Dick JE. 1997. *Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. Nat Med.* 3(7):730-7.
6. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. 2007. *A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. Nature.* 445(7123):106-10.
7. Saunders LR, Bankovich AJ, Anderson WC, y cols. 2015. *A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo. Science translational medicine.* 7(302):302ra136.
8. Chen J, Li Y, Yu TS, y cols. 2012. *A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy. Nature.* 488: 522-26
9. Ben-Porath I, Thomson MW, Carey VJ, Ge R, Bell GW, Regev A, Weinberg RA. 2008. *An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human. Nat Genet* 40: 499-507.
10. Hadjimichael y cols., *World J. Stem Cells*, **2015**, 7(9):1150-1184.
11. Guinney J, y cols. 2015. *The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nature Medicine.* 21:1350–1356.
12. *The Cancer Genome Atlas Research Network. 2014. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature* 513: 202–209.
13. Asciutti S, y cols. 2011. *Diverse Mechanisms of Wnt Activation and Effects of Pathway Inhibition on Proliferation of Human Gastric Carcinoma Cells. Oncogene.* 24; 30(8): 956–966.
14. Laranjeira y cols., *Expert Opin Drug Discov.*, **2016**, 11, 1071-1080
15. Audrito S, y cols. *Front. Oncol.* **2020**, 10, 358.
16. Galli, U, y cols. *Font. Pharmacol.* **2020**, 11, 656.

17. Véase también: (i) WO 97/48696 para la participación de la NAMPT en el tratamiento del cáncer, (ii) WO 97/48397 para la participación de la NAMPT en la inmunosupresión, (iii) WO 2003/80054 para la participación de la NAMPT para el tratamiento de enfermedades que involucran angiogénesis, (iv) WO 2008/025857 por la participación de NAMPT para el tratamiento de la artritis reumatoide y el shock séptico, y (v) WO 2009/109610 para la participación de la NAMPT para la profilaxis y el tratamiento de la isquemia.
- 5
18. Moschen, A, y cols. *J Immunol.* **2007**, 178, 1748.
19. Zhang, Y, y cols. *Mol Med Rep.* **2019**, 19, 400.

EQUIVALENTES Y ALCANCE

[01142] En las reivindicaciones, artículos como «un», «uno/a» y «el/la» pueden significar uno o más de uno, al menos que se indique lo contrario o sea evidente de otro modo a partir del contexto. Las afirmaciones o descripciones que incluyen «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, empleados o son relevantes para un determinado producto o proceso, a inferior al se indique lo contrario. por el contrario, o de otro modo evidente por el contexto. La invención incluye modalidades en las que exactamente un miembro del grupo está presente, empleado o relevante de otro modo para un producto o proceso determinado. La invención incluye modalidades en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presente, se emplean o son relevantes de otro modo para un producto o proceso determinado.

[01143] 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 reclamo que dependa de otro reclamo puede modificarse para incluir una o más limitaciones que se encuentran en cualquier otro reclamo que dependa del mismo reclamo base. Cuando los elementos se presentan como listas, por ejemplo, en formato de grupo Markush, también se revela cada subgrupo de elementos, y cualquier elemento puede eliminarse del grupo. Debe entenderse que, en general, cuando la invención, o aspectos de la invención, se denominado como que comprende elementos particulares y/o características, determinadas modalidades de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente en, tales elementos y/o características. Por motivos de simplicidad, esas modalidades no se han establecido específicamente *en haec verba* en la presente memoria. También se observa que los términos «que comprende» y «que contiene» pretenden ser abiertos y permiten la inclusión de elementos o pasos adicionales. Cuando se dan intervalos, se incluyen puntos finales. Además, a inferior al se indique lo contrario o sea evidente de otro modo del contexto y la comprensión de un experto en la materia, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor específico o subintervalo dentro de los intervalos establecidos en diferentes modalidades de la invención, al décimo de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[01144] Esta solicitud hace referencia a varias patentes emitidas, solicitudes de patentes

publicadas, artículos de revistas y otras publicaciones, todas las cuales se incorporan en la presente memoria mediante esta referencia. Si existe un conflicto entre cualquiera de las referencias incorporadas y la presente especificación, prevalecerá la especificación. Además, cualquier realización particular de la presente invención que se encuentre dentro del estado de la técnica puede quedar explícitamente excluida de una o más de las reivindicaciones. Debido a que tales modalidades se consideran conocidas por los expertos en la materia, pueden excluirse incluso si la exclusión no se establece explícitamente en la presente memoria. Cualquier realización particular de la invención puede ser excluida de cualquier reivindicación, por cualquier motivo, esté o no relacionado con la existencia del estado de la técnica.

- 5
- 10 **[01145]** Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar utilizando nada más que los experimentos de rutina, muchos equivalentes de las modalidades de la invención específicas descritas en la presente. El alcance de las presentes modalidades que se describen en la presente memoria no pretende limitarse a la descripción anterior, sino que se establece en las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden realizar
- 15 varios cambios y modificaciones a esta descripción sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención, como se define en las siguientes reivindicaciones.

20

25