TERAPIAS DE COMBINACIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con combinaciones novedosas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la leucemia 1 de linaje mixto de menina (menina-MLL) de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este; y una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de linfoma de células B 2 (BCL-2); y opcionalmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos otro agente antineoplásico así como métodos para tratar a un sujeto que ha sido diagnosticado con un trastorno hematopoyético.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

De las 10 millones de muertes por cáncer registradas por GLOBOCAN en 2020, 7,1 % se atribuyen a los trastornos hematopoyéticos. Por consiguiente, se necesitan urgentemente nuevas modalidades de tratamiento para trastornos hematopoyéticos, incluida la leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés), el síndrome mielodisplásico (MDS, por sus siglas en inglés) y la leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés) como se detalla adicionalmente a continuación.

La AML es una neoplasia maligna hematológica común cuya incidencia aumenta de 3:100.000 en adultos jóvenes a más de 20:100.000 en adultos mayores. Para pacientes <60 años, la supervivencia general (OS, por sus siglas en inglés) es del 40 al 50 %, pero es solo del 5 % para pacientes >60 años. La mayoría de los pacientes recién diagnosticados con AML están por encima de 60 años. En esta población de pacientes, la quimioterapia de inducción estándar frecuentemente no es una opción debido a una mayor mortalidad

relacionada con el tratamiento como resultado de la edad y comorbilidades. El estándar de atención para pacientes con AML no apto para la quimioterapia de combinación es el tratamiento con agentes hipometilantes (azacitidina o decitabina) o citarabina en dosis baja. A pesar de estos tratamientos de primera línea, la mediana de OS es solo aproximadamente 10 meses. En todos los tipos de AML, la recaída de la enfermedad es común a pesar de una respuesta terapéutica inicial y es la razón más común de muerte. La quimioterapia estándar y el trasplante alogénico de células madre (cuando se usa) frecuentemente no logran erradicar todas las células que propagan el tumor y seleccionar subclones que propagan la leucemia resistente a la quimioterapia. Los pacientes refractarios a la terapia de rescate se tratan paliativamente, ya que las opciones de tratamiento actuales son extremadamente limitadas. Estos pacientes tienen una supervivencia media de 2 meses. Además, los pacientes con MDS recién diagnosticados de riesgo intermedio o alto y aquellos que recaen después de la atención estándar tienen un mal pronóstico y un alto riesgo de progresión a AML. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de nuevas modalidades de tratamiento para pacientes con AML y MDS recidivantes/refractarios (R/R), pacientes con AML recién diagnosticados inelegibles para la quimioterapia de inducción basado en la edad y comorbilidades, y pacientes con MDS de riesgo intermedio/alto/muy alto recién diagnosticados.

La ALL es una neoplasia maligna hematológica propagada por la diferenciación, proliferación y acumulación alteradas de células progenitoras linfoides en la médula ósea y/o sitios extramedulares. La ALL representa el 12 % de todos los casos de leucemia y es la leucemia aguda infantil más común, con una incidencia mundial proyectada para ser de 1 a 4,75 por 100.000 personas. La ALL representa aproximadamente el 20 % de las leucemias adultas. A pesar de las altas tasas de remisión completa (CR, por sus

siglas en inglés) (80 % a 90 %) con terapias actuales, la mayoría de los pacientes adultos con ALL recaen. La tasa de supervivencia global de 5 años es de aproximadamente 30 a 40 % en adultos y pacientes adultos mayores. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de nuevas modalidades de tratamiento para la ALL recidivante/refractaria, particularmente en pacientes adultos y especialmente adultos mayores.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Las modalidades de la presente invención se relacionan con combinaciones novedosas de un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este; y un inhibidor de BCL-2; y opcionalmente, al menos otro agente antineoplásico.

Las modalidades de la presente invención se relacionan con usos de tales combinaciones para tratar a un sujeto que ha sido diagnosticado con un trastorno hematopoyético, que incluye, pero no se limita a, cánceres de la sangre, usando un inhibidor de menina-MLL descrito en la presente descripción en combinación con un inhibidor de BCL-2 y opcionalmente, al menos otro agente antineoplásico.

Las modalidades de la presente invención se relacionan con métodos novedosos para tratar a un sujeto que ha sido diagnosticado con un trastorno hematopoyético usando tales combinaciones. Las modalidades de los métodos novedosos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de menina-MLL como se describe en la presente descripción; y una cantidad coterapéuticamente efectiva de un inhibidor de BCL-2; y opcionalmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos otro agente antineoplásico en donde el inhibidor de menina-MLL es un compuesto de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

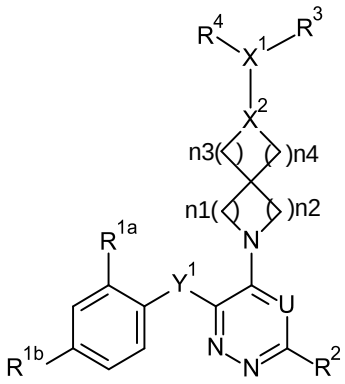
Las modalidades de la presente invención se relacionan con métodos novedosos para tratar a un sujeto que ha sido diagnosticado con un trastorno hematopoyético usando tales combinaciones. Las modalidades de los métodos novedosos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de menina-MLL como se describe en la presente descripción; y una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de BCL-2 y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos otro agente antineoplásico; en donde el inhibidor de menina-MLL es un compuesto de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la presente invención está dirigida a métodos para tratar a un sujeto que ha sido diagnosticado con un trastorno hematopoyético, los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este; y una cantidad terapéuticamente efectiva de venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este; y una cantidad terapéuticamente efectiva de azacitidina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la presente invención está dirigida a métodos para tratar a un sujeto que ha sido diagnosticado con un trastorno hematopoyético, los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este; una cantidad terapéuticamente efectiva de venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este; y una cantidad terapéuticamente efectiva de azacitidina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este; en donde el venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administra al sujeto antes, simultáneamente con o después de la administración del inhibidor de

menina-MLL; y en donde la azacitidina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administra al sujeto antes, simultáneamente con o después de la administración del inhibidor de menina-MLL.

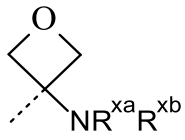
En modalidades, el inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I) es:



(I)

,

y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa -C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$; Het; o 

;

Het representa un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno y opcionalmente una entidad carbonilo;

en donde dicho anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4};

R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};

R^{1b} representa F o Cl;

Y^1 representa $-CR^{5a}R^{5b}-$, -O- o $-NR^{5c}-$;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} y O-alquilo C_{1-4} y $-NR^{7a}R^{7b}$;

U representa N o CH;

n1, n2, n3 y n4 se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{7a}, y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};

R^3 representa alquilo-C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$, alquilo-C_{1-6}-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$, alquilo C_{1-6}-OH, o alquilo-C_{1-6}-NR^{11}-C(=O)-O-alquilo C_{1-4}-O-C(=O)-alquilo C_{1-4}; en donde cada una de las entidades alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} en las definiciones R^3 independientemente entre sí pueden estar sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -OH, y -O-alquilo C_{1-4};

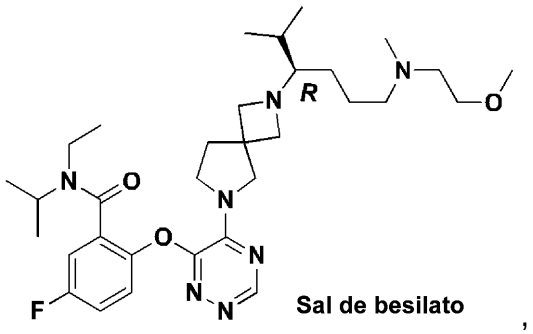
cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; -C(O)-alquilo C_{1-4}; -C(=O)-O-alquilo C_{1-4}; $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$, y $-NR^{10c}$-C(=O)-alquilo C_{1-4}; y

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{11}, R^{12a}, y R^{12b}se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

En modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I) es sal de besilato (*R*) -N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-((5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino) -2-metilhexan-

3-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il)oxi) benzamida (sal de bencenosulfonato):



,

y solvatos de este.

Una persona experta en la técnica comprenderá que el 'y solvatos de este' se refieren a la sal de besilato de (R)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-((5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida.

En modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I) es la sal de besilato de (R)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-((5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida o hidratos de esta.

En modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I) es la sal de bis-besilato (R)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-((5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il) -1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida o solvatos de esta.

En modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I) es la sal de bis-besilato (R)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-((5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-

metilhexan-3-il)-2,6-diazaespiro [3.4] octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida o hidratos de esta.

En particular, la presente invención está dirigida a sal de bis-besilato (R)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-(5-(2-(6-(2-metoxietil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il)oxi) benzamida de 0,5-2,0 equivalentes hidrato.

En particular, la presente invención está dirigida a sal de bis-besilato de (R)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-(5-(2-(6-(2-metoxietil)(metil)amino) -2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida de 2,0 equivalentes hidrato.

En modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I) es una forma cristalina A de sal de bis-besilato (R)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-((5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida o hidrato.

En modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I) es una forma cristalina A de sal de bis-besilato (R)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-((5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il)oxi) benzamida de 0,5-2,0 equivalentes hidrato.

Más en particular, la presente invención se dirige a una forma cristalina A de sal de bis-besilato (R)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-((5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida 2,0 equivalentes hidrato.

Otras modalidades, características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y mediante la práctica de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** es un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del Compuesto **A4**: una forma cristalina A de sal de bis-besilato (R)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-((5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino) -2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il)oxi) benzamida o hidrato.

La **Figura 2** representa una comparación de los volúmenes tumorales como una función del tiempo para el grupo de control y para los grupos de tratamiento tratados con un régimen que comprende diversas cantidades del Compuesto **A3**.

La **Figura 3** representa una comparación del porcentaje de supervivencia del tumor como una función del tiempo (p. ej., curvas de supervivencia de Kaplan-Meier) para el grupo de control y para los grupos de tratamiento tratados con un régimen que comprende varias cantidades del Compuesto **A3**.

La **Figura 4A** representa una comparación del porcentaje de supervivencia como una función del tiempo de ratones que portan tumores OCI-AML3 establecidos después del tratamiento con vehículo, monoterapia con venetoclax, azacitidina o Compuesto **A1**, la combinación de doblete de venetoclax y azacitidina, o Compuesto **A1** y venetoclax, o la combinación de triplete del Compuesto **A1**, venetoclax y azacitidina.

La **Figura 4B** representa una comparación del porcentaje de supervivencia como una función del tiempo de ratones que portan tumores MOLM-13 establecidos después del tratamiento con vehículo, monoterapia con venetoclax, azacitidina o Compuesto **A1**, la combinación de doblete de venetoclax y azacitidina, o Compuesto **A1** y venetoclax, o la combinación de triplete del Compuesto **A1**, venetoclax y azacitidina.

La **Figura 5A** es un gráfico de contorno para maxR que ilustra el efecto del Compuesto**A3** en combinación con venetoclax sobre la proliferación de células MOLM-13 *in vitro*.

La **Figura 5B** es un gráfico de contorno para maxR que ilustra el efecto del Compuesto **A3** en combinación con azacitidina y venetoclax en la proliferación de células MOLM-13 *in vitro*.

La **Figura 6A** es un gráfico de contorno para maxR que ilustra el efecto del Compuesto**A4** en combinación con decitabina en la proliferación de células MOLM-13 *in vitro*.

La **Figura 6B** es un gráfico de contorno para maxR que ilustra el efecto del Compuesto**A4** en combinación con decitabina y venetoclax en la proliferación de células MOLM-13 *in vitro*.

La **Figura 7A** es un gráfico de contorno para maxR que ilustra el efecto del Compuesto**A4** en combinación con decitabina en la proliferación de células OCI-AML3 *in vitro*.

La **Figura 7B** es un gráfico de contorno para maxR que ilustra el efecto del Compuesto **A4** en combinación con decitabina y venetoclax en la proliferación de células OCI-AML3 *in vitro*.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

El término ‘halo’ o ‘halógeno’ como se usa en la presente descripción representa fluoro, cloro, bromo y yodo.

El prefijo ‘C_{x-y}’ (donde x e y son enteros) como se usa en la presente descripción se refiere al número de átomos de carbono en un grupo determinado. Por lo tanto, un grupo alquilo C_{1-6} contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y así sucesivamente.

El término ‘alquilo C_{1-4}’ como se usa en la presente descripción como un grupo o parte de un grupo representa un radical de hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo y lo similar.

El término ‘alquilo C_{1-6}’ como se usa en la presente descripción como un grupo o parte de un grupo representa un radical de hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo y lo similar.

El término ‘cicloalquilo C_{3-6}’ como se usa en la presente descripción como un grupo o parte de un grupo define un radical de hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Será evidente para el experto en la técnica que $S(=O)_2$ o SO_2 representa una entidad sulfonilo.

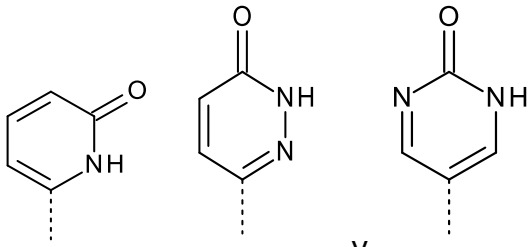
Será evidente para el experto que CO o C(=O) representa una entidad carbonilo.

Será evidente para el experto en la técnica que un grupo tal como -CRR- representa . Un ejemplo de dicho grupo es $-CR^{5a}R^{5b}-$.

Será evidente para el experto en la técnica que un grupo tal como -NR- representa . Un ejemplo de tal grupo es -NR^{5c}-.

Los ejemplos no limitantes de ‘anillos aromáticos de 5 o 6 miembros que contienen uno, dos o tres átomos de nitrógeno y opcionalmente una entidad carbonilo’ incluyen, pero no se limitan a, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo o 1,2-dihidro-2-oxo-4-piridinilo.

El experto en la técnica comprenderá que un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno y una entidad carbonilo incluye, pero no se limita a



Cuando cualquier variable se produce más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Cuando cualquier variable se produce más de una vez en cualquier fórmula (p. ej., Fórmula (I)), cada definición es independiente.

Generalmente, siempre que el término ‘sustituido’ se usa en la presente invención, se refiere, a menos que se indique de cualquier otra manera o que esté claro en el contexto, a indicar que uno o más hidrógenos, particularmente de 1 a 4 hidrógenos, más particularmente

de 1 a 3 hidrógenos, preferentemente 1 o 2 hidrógenos, con mayor preferencia 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión usando ‘sustituido’ se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución resulta en un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción (aislamiento después de una reacción, p. ej., purificación por cromatografía en gel de sílice). En una modalidad particular, cuando la cantidad de sustituyentes no se especifica explícitamente, la cantidad de sustituyentes es uno.

Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo están permitidas si tales combinaciones resultan en compuestos químicamente estables. En este contexto, ‘‘compuesto estable’’ significa indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción (aislamiento después de una reacción, p. ej., purificación por cromatografía en gel de sílice).

El experto entenderá que el término ‘opcionalmente sustituido’ significa que el átomo o radical indicado en la expresión usando ‘opcionalmente sustituido’ puede o no puede estar sustituido (esto significa sustituido o no sustituido respectivamente).

Cuando dos o más sustituyentes están presentes en una entidad que pueden, cuando sea posible y a menos que se indique de cualquier otra manera o que esté claro en el contexto, reemplazar los hidrógenos del mismo átomo o pueden reemplazar átomos de hidrógeno en diferentes átomos en la entidad.

Dentro del contexto de esta invención ‘saturado’ significa ‘completamente saturado’, si no se especifica de cualquier otra manera.

A menos que se especifique de cualquier otra manera o esté claro a partir del contexto, los grupos de anillos aromáticos puede unirse al resto de la molécula de

Fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono del anillo (enlazado a C) disponible o átomo de nitrógeno (enlazado a N).

A menos que se especifique o aclare de cualquier otra manera a partir del contexto, los grupos de anillos aromáticos, pueden opcionalmente sustituirse, donde sea posible, en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con las modalidades.

El término ‘‘que comprende’’, como se usa en la presente descripción, abarca los términos ‘‘que consiste en’’ y ‘‘que consiste esencialmente en’’; Todas las modalidades descritas en la presente descripción que utilizan el término ‘‘que comprende’’ también son aplicables para modalidades de la invención, en donde el término ‘‘que comprende’’ se limita a ‘‘que consiste en’’ De la misma manera, todas las modalidades descritas en la presente descripción que utilizan el término ‘‘que comprende’’ también son aplicables para modalidades de la invención en donde el término ‘‘que comprende’’ se limita a ‘‘que consiste esencialmente en’’.

El término ‘‘sujeto’’, como se usa en la presente descripción, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero (p. ej., gato, perro, primate o humano), con mayor preferencia, un humano, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término ‘‘cantidad terapéuticamente efectiva’’, como se usa en la presente descripción, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico, que incluye aliviar o revertir los síntomas de la enfermedad o trastorno tratado.

El término ‘‘composición’’ pretende abarcar un producto incluyendo los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier

producto que resulte, directa o indirectamente de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Los términos “tratamiento” y “tratar”, como se usan en la presente descripción, pretenden referirse a todos los procesos en donde puede haber una ralentización, interrupción, detención o parada de la progresión de un trastorno o alivio de uno o más síntomas de éste, pero no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas.

Como se usa en la presente descripción, cualquier fórmula química con enlaces que se muestran solo como líneas continuas y no como enlaces en cuña continuos o en cuña discontinuos, o que se indican de cualquier otra manera como que tienen una configuración particular (p. ej. *R*, *S*) aproximadamente uno o más átomos, contempla cada estereoisómero posible, o mezcla de dos o más estereoisómeros.

Anteriormente y de aquí en adelante, el término “compuesto(s) de la Fórmula (I)” pretende incluir los tautómeros de estos y las formas estereoisoméricas de estos.

Anteriormente y de aquí en adelante, el término “compuesto(s) de Fórmula (Z)” pretende incluir los tautómeros de estos y las formas estereoisoméricas de estos.

Los términos “estereoisómeros”, “formas estereoisoméricas” o “formas estereoquímicamente isoméricas” se usan indistintamente anteriormente o de aquí en adelante.

La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica.

Los atropisómeros (o atropoisómeros) son estereoisómeros que tienen una configuración espacial particular, que resultan de una rotación restringida alrededor de un enlace simple, debido a un gran impedimento estérico. Todas las formas atropisoméricas de los compuestos de la Fórmula (I) pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no se relacionan como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un enlace doble, los sustituyentes pueden estar en la configuración *E* o *Z*.

Los sustituyentes en radicales saturados cíclicos bivalentes o parcialmente saturados pueden tener ya sea la configuración cis o trans; por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans.

Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de estos, siempre que sea químicamente posible.

El significado de todos esos términos, es decir, enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de estos son conocidos por el experto.

La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica mediante ya sea *R* o *S*. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden ser designados por (+) o (-) dependiendo de la dirección en la cual giran la luz polarizada plana. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden ser designados por (+) o (-) dependiendo de la dirección en la cual giran la luz polarizada plana.

Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir, asociado con menos de 50 %, preferentemente menos de 20 %, con mayor preferencia menos de 10 %, aún con mayor preferencia menos de 5 %, particularmente menos de 2 % y con la máxima preferencia menos de 1 %, de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de la Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (*R*), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (*S*); cuando un compuesto de la Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como *E*, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero *Z*; cuando un compuesto de la Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero trans.

Algunos de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que tales formas, en la medida en que puedan existir, aunque no se indiquen explícitamente en la Fórmula (I) anterior, se incluyan dentro del alcance de la presente invención. Se deduce que un único compuesto puede existir tanto en forma estereoisomérica como tautomérica.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácida y sales de adición básica. Tales sales pueden formarse mediante medios convencionales, por ejemplo, mediante la reacción de un ácido libre o una forma de base libre con uno o más equivalentes de una base o ácido adecuada, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el cual la sal es insoluble, seguido por la eliminación de dicho solvente, o de dicho medio, usando técnicas estándar (p. ej., *al vacío*, por liofilización o por filtración). Las sales también pueden prepararse mediante el intercambio de un contraión de un compuesto de la invención en forma de una sal con otro contraión, por ejemplo usando una resina de intercambio de iones adecuado.

Las sales farmacéuticamente aceptables como se mencionó anteriormente o de aquí en adelante pretenden comprender las formas de sal de base y de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de Fórmula (I), y solvatos de estos, son capaces de formar.

Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálicos, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico y lo similar; o ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, (es decir, etanedioico), malónico, succínico, (es decir, ácido butanedioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y lo similar. Por el contrario, dichas formas de sal pueden convertirse mediante tratamiento con una base adecuada en la forma de base libre.

Los compuestos de la Fórmula (I) y solvatos de estos que contiene un protón acídico también puede convertirse en sus formas de metal no tóxicas o sal de amina mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas adecuadas.

Las formas de sales básicas adecuadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej., sales de litio, sodio, potasio, cesio, magnesio, calcio y lo similar, sales con bases orgánicas, p. ej., aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias, tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatina, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, y sales

con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y lo similar. Por el contrario, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

El término "profármaco" incluye cualquier compuesto que, después de la administración oral o parenteral, en particular la administración oral, se metaboliza *in vivo* a una forma (más) activa en una cantidad detectable experimentalmente, y dentro de un tiempo predeterminado (p. ej., dentro de un intervalo de dosificación de entre 0,5 y 24 horas, o p. ej., dentro de un intervalo de dosificación de entre 6 y 24 horas (es decir, una vez a cuatro veces al día). Para evitar dudas, el término administración "parenteral" incluye todas las formas de administración diferentes a la administración oral, en particular inyección intravenosa (IV), intramuscular (IM), y subcutánea (SC).

Los profármacos pueden prepararse al modificar los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escindan, *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Las modificaciones se logran, típicamente, mediante la síntesis del compuesto original con un sustituyente del profármaco. En general, los profármacos incluyen compuestos en donde un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo está unido a cualquier grupo que puede escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo libre, respectivamente.

Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres y carbamatos de grupos funcionales hidroxilo, grupos ésteres de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo y bases de N-Mannich. La información general sobre profármacos puede encontrarse p. ej., en Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. l-92, Elesevier, New York-Oxford (1985).

El término solvato comprende las formas de adición de solvente, así como las sales de estos, que los compuestos de la Fórmula (I) son capaces de formar. Los ejemplos de tales formas de adición de solventes son, p. ej., hidratos, alcoholatos y lo similar.

Los compuestos de la invención como se preparan en los procesos descritos más abajo pueden sintetizarse en forma de mezclas de enantiómeros, particularmente mezclas racémicas de enantiómeros, que pueden separarse entre sí que siguen procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de estos, implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos usarán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

El término ‘‘enantioméricamente puro’’ como se usa en la presente descripción significa que el producto contiene al menos 80 % en peso de un enantiómero y 20 % en peso o menos del otro enantiómero. Preferentemente, el producto contiene al menos 90 % en peso de un enantiómero y 10 % en peso o menos del otro enantiómero. En la modalidad más preferida, el término ‘‘enantioméricamente puro’’ significa que la composición contiene al menos 99 % en peso de un enantiómero y 1 % o menos del otro enantiómero.

La presente invención también comprende compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los mencionados en la presente descripción, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra usualmente en la naturaleza (o la más abundante en la naturaleza).

Todos los isótopos y mezclas isotópicas de cualquier átomo o elemento particular como se especifica en la presente descripción se contemplan dentro del alcance de la invención, ya sea que ocurren naturalmente o se producen sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Los isótopos ilustrativos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{122}I, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br y ^{82}Br. Preferentemente, el isótopo se selecciona del grupo de ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C y ^{18}F. Preferentemente, el isótopo se selecciona del grupo de ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C y ^{18}F. Con mayor preferencia, el isótopo es ^{2}H, ^{3}H o ^{13}C. Con mayor preferencia, el isótopo es ^{2}H o ^{13}C. Con mayor preferencia, el isótopo es ^{2}H. En particular, los compuestos deuterados y compuestos enriquecidos con ^{13}C pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención. Particularmente, los compuestos deuterados pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos etiquetados isotópicamente (p. ej., los etiquetados con ^{3}H y ^{14}C) pueden ser útiles, por ejemplo, en ensayos de distribución de tejido del sustrato. Los isótopos (^{3}H) y carbono-14 (^{14}C) tritiados son útiles por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución por isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, ^{2}H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., requisitos de vida media in vivo aumentada o de dosificación reducida) y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O,^{13}N,^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés). La captura de imágenes de PET en el cáncer encuentra utilidad en ayudar a ubicar e identificar tumores, etapa de la

enfermedad y determinar el tratamiento adecuado. Las células cancerosas humanas sobreexpresan muchos receptores o proteínas que son objetivos moleculares específicos de la enfermedad potencial. Los trazadores radiomarcados que se unen con alta afinidad y especificidad a tales receptores o proteínas en las células tumorales tienen gran potencial para la formación de imágenes de diagnóstico y la terapia dirigida con radionúclidos (Charron, Carlie L. et al. Tetrahedron Lett. 2016, 57(37), 4119-4127). Adicionalmente, los radiotrazadores de PET específicos de diana pueden usarse como biomarcadores para examinar y evaluar la patología, por ejemplo, al medir la expresión diana y la respuesta al tratamiento (Austin R. et al. Cancer Letters (2016), doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.008).

Las formas sólidas de dosificación oral, tales como tabletas o cápsulas, que contienen uno o más compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse en al menos una forma de dosificación a la vez, según sea apropiado. Además, es posible administrar los compuestos en formulaciones de liberación sostenida.

Las formas orales adicionales en las cuales los compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse incluyen elixires, soluciones, jarabes y suspensiones; cada una puede contener, opcionalmente, agentes aromatizantes y agentes colorantes.

Alternativamente, uno o más compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse mediante inhalación (intratraqueal o intranasal) o en la forma de un supositorio o pesario, o pueden ser de aplicación tópica en forma de una loción, solución, crema, ungüento o polvos de talco. Por ejemplo, pueden incorporarse en una crema que comprende, consiste en, y/o consiste esencialmente en, una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. También se pueden incorporar, a una concentración de entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 10 % en peso de la crema, en un ungüento que comprende, consiste en, y/o consiste esencialmente en una

cera o base de parafina blanda, junto con cualquier estabilizador y conservante según se requiera. Una forma alternativa de administración incluye la administración transdérmica usando un parche transdérmico o de piel.

Las composiciones farmacéuticas usadas en los métodos de la presente invención (así como los compuestos solos) también se pueden inyectar por vía parenteral, por ejemplo, por vía intracavernosa, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, o intratecal. En este caso, las composiciones incluirán, además, al menos uno de un portador adecuado, un excipiente adecuado y un diluyente adecuado.

Para la administración por vía parenteral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se usan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficiente sales y monosacáridos para hacer la solución isotónica con la sangre.

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en forma de tabletas o pastillas, las cuales pueden ser formuladas de una manera convencional.

A manera de ejemplo adicional, las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de BCL-2 y opcionalmente, al menos otro agente antineoplásico como un ingrediente activo pueden prepararse al mezclar el(los) compuesto(s) con un portador farmacéuticamente aceptable, un diluyente farmacéuticamente aceptable y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. El transportador, excipiente y diluyente pueden tomar una amplia variedad de formas en dependencia de la ruta de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral, etc.). Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como suspensiones,

elixires y soluciones, los portadores, excipientes y diluyentes adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y lo similar; para las preparaciones orales sólidas tales como polvos, cápsulas y tabletas, los portadores, diluyentes y excipientes adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegración y lo similar. Las preparaciones orales sólidas pueden recubrirse, además, opcionalmente, con sustancias, tales como, azúcares o recubrirse, entéricamente, para modular el sitio principal de absorción y desintegración. Para la administración por vía parenteral, el portador, excipiente y disolvente incluirá, usualmente, agua estéril y pueden añadirse otros ingredientes para incrementar la solubilidad y la preservación de la composición. Las suspensiones o soluciones inyectables también pueden prepararse usando portadores acuosos junto con aditivos adecuados, tales como solubilizantes y conservantes.

De acuerdo con modalidades particulares, los métodos que usan una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y un inhibidor de BCL-2 y opcionalmente, al menos un otro agente antineoplásico, puede comprender un rango de dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3000 mg, o cualquier cantidad particular o rango en esta, en particular, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad particular o rango en esta, del ingrediente activo en un régimen de aproximadamente 1 a aproximadamente (4x) por día para un ser humano promedio (70 kg); aunque, es evidente para un experto en la técnica que la cantidad terapéuticamente efectiva para un compuesto de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de BCL-2 y opcionalmente, al menos otro agente antineoplásico, variará según las enfermedades, síndromes, afecciones y trastornos que se están tratando.

Una modalidad de la presente invención se dirige a métodos de uso de composiciones farmacéuticas para administración oral, que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg. Ventajosamente, un compuesto de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este puede administrarse en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres y (4x) diariamente.

Las dosis óptimas de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este que se administrarán pueden ser fácilmente determinadas y variarán según el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el avance del trastorno hematopoyético. Además, los factores asociados con el sujeto particular que se va a tratar, que incluyen: género, edad, peso, dieta y tiempo de administración, resultará en la necesidad de ajustar la dosis para alcanzar un nivel terapéutico adecuado y el efecto terapéutico deseado. Por lo tanto, las dosificaciones anteriores ilustran el caso promedio. Pueden existir, por supuesto, casos individuales en donde se ameritan rangos de dosificaciones mayores o menores y estos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este pueden administrarse en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación anteriores o por medio de aquellas composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la técnica cada vez que se administra el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para un sujeto que necesita de este.

Una modalidad de la presente invención se dirige a métodos para usar composiciones farmacéuticas para la administración intravenosa o subcutánea, que comprenden un inhibidor de BCL-2 en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg. Ventajosamente, el inhibidor de BCL-2 puede administrarse en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres y (4x) al día.

Las dosificaciones óptimas del inhibidor de BCL-2 que se administrarán pueden determinarse fácilmente y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el avance de la enfermedad, síndrome, afección o trastorno. Además, los factores asociados con el sujeto particular que se va a tratar, que incluyen: género, edad, peso, dieta y tiempo de administración, resultará en la necesidad de ajustar la dosis para alcanzar un nivel terapéutico adecuado y el efecto terapéutico deseado. Por lo tanto, las dosificaciones anteriores ilustran el caso promedio. Pueden existir, por supuesto, casos individuales en donde se ameritan rangos de dosificaciones mayores o menores y estos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

El inhibidor de BCL-2 puede administrarse en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación anteriores o por medio de aquellas composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la técnica cada vez que se administra el uso de un compuesto de un inhibidor de BCL-2 para un sujeto que necesita de este.

Como se usa en la presente descripción, el término “inhibidor de menina-MLL” se refiere a un inhibidor de la interacción proteína-proteína entre menina y leucemia de linaje mixto 1 (MLL1) (también conocido como proteína N-metiltransferasa 2A (KMT2A) de histona-lisina en el campo científico (Acceso UniProt núm. Q03164)) que inhibe o reduce la actividad de menina-MLL 1. Los inhibidores de menina-MLL descritos en la presente descripción se

describen en PCT/CN2020/137266 (que fue publicada como WO2021/121327 el 24 de junio de 2021), que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad, y que también describe esquemas sintéticos y caracterizaciones analíticas correspondientes.

Como se usa en la presente descripción, el término "inhibidor de BCL-2" puede referirse a un agente que inhibe o reduce la actividad de BCL-2.

Como se usa en la presente descripción, el término "agente antineoplásico" se refiere a cualquier agente que trata el cáncer.

Como se usa en la presente descripción, el término "inhibidor hipometilante" se refiere a un agente que inhibe o reduce la metilación de ADN.

Como se usa en la presente descripción, el término "inhibidor de quinasa" se refiere a un agente que inhibe o reduce la actividad de al menos una quinasa (p. ej., quinasas tirosina y/o serina tales como receptor tirosina quinasa tipo fms 3 (FLT3), tirosina quinasa de Bruton (BTK), una tirosina quinasa 1 Abelson (ABL), una serina/tirosina quinasa Aurora).

Como se usa en la presente descripción, el término "inhibidor de FLT-3" se refiere a inhibidores de tirosina quinasa (TKI) clasificados en inhibidores de primera y siguiente generación basado en su potencia y especificidad para el receptor tirosina quinasa tipo fms 3 (FLT3) y sus dianas corriente abajo asociadas.

Como se usa en la presente descripción, el término "inhibidor de CD20" se refiere a cualquier agente que reduce la actividad de CD20.

Como se usa en la presente descripción, el término "inhibidor de isocitrato deshidrogenasa (IDH)" se refiere a cualquier agente que interfiere con la conversión de isocitrato en α-cetoglutarato (α-KG) en el ciclo de ácido tricarboxílico (TCA).

Como se usa en la presente descripción, la expresión ‘‘agente antineoplásico inmunomodulador’’ se refiere a cualquier agente que mejora la actividad de las células inmunitarias antitumorales.

Como se usa en la presente descripción, el término ‘‘inhibidor de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1)’’ se refiere a cualquier agente que inhibe o reduce la actividad de PD-1.

Como se usa en la presente descripción, el término ‘‘inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH)’’ se refiere a cualquier agente que inhibe o reduce la actividad de dihidroorotato deshidrogenasa.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término ‘‘afectar’’ o ‘‘afectado’’ (cuando se hace referencia a una enfermedad, trastorno o afección médica que es afectado por la inhibición o alteración de la actividad de menina-MLL) incluye una reducción en la frecuencia y/o severidad de uno o más síntomas o manifestaciones de dicho trastorno hematopoyético y/o incluye la prevención del desarrollo de uno o más síntomas o manifestaciones de dicho trastorno hematopoyético o el desarrollo del trastorno hematopoyético.

Como se usa en la presente descripción, el término ‘‘trastorno hematopoyético’’ se refiere a cualquier trastorno asociado con la producción de los componentes celulares de sangre y plasma sanguíneo, incluidos, entre otros, cánceres de sangre.

De acuerdo con una modalidad, la invención proporciona combinaciones como se describe en la presente descripción.

De acuerdo con una modalidad, la invención proporciona combinaciones como se describe en la presente descripción para usar como un medicamento.

De acuerdo con una modalidad, la invención proporciona combinaciones como se describe en la presente descripción para la fabricación de un medicamento.

De acuerdo con una modalidad, la invención proporciona combinaciones como se describe en la presente descripción para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las condiciones de la enfermedad mencionadas en la presente descripción.

De acuerdo con una modalidad, la invención proporciona combinaciones como se describe en la presente descripción para uso en la prevención o el tratamiento, en particular, el tratamiento de enfermedades como se describe en la presente descripción.

De acuerdo con una modalidad, la invención proporciona combinaciones como se describe en la presente descripción para usar en la prevención o tratamiento, en particular el tratamiento, de un trastorno hematopoyético, que incluye, pero no se limita a, cánceres de sangre, que incluyen, pero no se limitan a, linfomas, mielomas y leucemias.

De acuerdo con una modalidad, la invención proporciona combinaciones como se describe en la presente descripción para usar en la prevención o tratamiento, en particular el tratamiento de un trastorno hematopoyético.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético se selecciona de, pero no se limita a, linfomas, mielomas, mielodisplasia y leucemias.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es un linfoma seleccionado de linfomas de enfermedades de Hodgkin y linfomas no Hodgkin.

De acuerdo con una modalidad, el linfoma es una enfermedad no Hodgkin que es linfoma de Burkitt, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma esplénico de zona marginal, linfoma hepatoesplénico de células T o linfoma angioinmunoblástico de células T (AILT).

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es un mieloma. De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es un mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström o plasmacitoma.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es una mielodisplasia que incluye, pero no se limita a, síndrome mielodisplásico (MDS).

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es una leucemia.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es una leucemia seleccionada de leucemias agudas y leucemias crónicas. De acuerdo con una modalidad, la leucemia es una leucemia aguda. De acuerdo con una modalidad, la leucemia es leucemia crónica.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es una leucemia mieloide, leucemia mielógena, leucemia linfoblástica, o leucemia linfocítica. De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es una leucemia seleccionada de, pero no se limita a, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica pequeña (SLL), leucemia mieloide aguda (AML), mielofibrosis idiopática crónica (MF), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia prolinfocítica de célula T (T-PLL), leucemia prolinfocítica de linfocitos B (HCL), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia de célula pilosa (HCL), leucemia de linfocitos granulares grandes de células T (T-LGL) y leucemia de célula NK agresiva. De acuerdo con una modalidad, la AML es leucemia megacarioblástica aguda (AMKL).

De acuerdo con una modalidad, la leucemia es MDS, CLL, SLL, ALL o AML. De acuerdo con una modalidad, la leucemia es CLL, SLL o AML. De acuerdo con una modalidad, la leucemia es CLL o SLL. En algunas modalidades, la CLL o SLL es un cáncer que expresa CD20. De acuerdo con una modalidad, la leucemia es ALL o AML.

De acuerdo con una modalidad, la leucemia es ALL. De acuerdo con una modalidad, la leucemia es AML. De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es macroglobulinemia de Waldenström.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es una leucemia redispuesta en MLL, una leucemia de duplicación en tándem de MLL parcial (PTD), leucemia amplificada de MLL, leucemia positiva de MLL o leucemia que exhibe firmas de expresión génica elevadas de HOX/MEIS1.

De acuerdo con una modalidad, la leucemia es una leucemia redispuesta en MLL y/o una leucemia mutada de nucleofosmina 1 (NPM1). De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es una leucemia redispuesta en MLL.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es una leucemia mutada de nucleofosmina 1 (NPM1) (p. ej., NPM1c).

De acuerdo con una modalidad, la invención proporciona métodos para el tratamiento de un trastorno hematopoyético que es un síndrome mielodisplásico (MDS), una neoplasia mieloproliferativa (MPN), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), un linfoma linfocítico pequeño (SLL) o leucemia linfocítica crónica (CLL), que comprende administrar a un sujeto que necesite de ésta una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de BCL-2, y opcionalmente, al menos otro agente antineoplásico.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es el síndrome mielodisplásico (MDS) o una neoplasia mieloproliferativa (MPN).

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es leucemia linfocítica aguda (ALL).

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es leucemia mieloide aguda (AML).

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es un linfoma linfocítico pequeño (SLL) o leucemia linfocítica crónica (CLL).

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es una SLL o CLL donde SLL o CLL es un cáncer que expresa CD20.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es el síndrome mielodisplásico (MDS).

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es una neoplasia mieloproliferativa (MPN).

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es una leucemia mutada en NPM1 con una mutación FLT3.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es una leucemia dependiente de FLT3.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es una leucemia dependiente de MEF2G.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético porta una o más reordenamientos génicos MLL1 (KMT2A) o alteraciones (p. ej., duplicaciones o amplificación) y/o mutaciones de NPM1.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético porta (i) uno o más reordenamientos génicos MLL1 (KMT2A) o alteraciones (p. ej., duplicaciones o amplificación) y/o mutaciones de NPM1 más (ii) una mutación FLT3.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es una leucemia redispuesta de MLL.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es leucemia mieloide aguda (AML).

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es un linfoma linfocítico pequeño (SLL).

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es una leucemia linfocítica crónica (CLL).

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es una leucemia aguda, leucemia crónica, leucemia mieloide, leucemia mielógena, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemias prolinfocíticas de linfocitos T (T-PLL), leucemia linfocítica granular grande, leucemia de células pilosas (HCL), leucemia redispuesta en MLL, leucemia MLL-PTD, leucemia amplificada de MLL, leucemia positiva a MLL o leucemia que exhibe rúbricas de expresión génica de *HOX*/*MEIS1* elevadas.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es AML, en particular AML mutada en nucleofosmina (NPM1) (es decir, AML $NPM1^{mut}$), más en particular la AML mutada en NPM1 resumida.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es una leucemia redispuesta en MLL, en particular la AML redispuesta en MLL o ALL.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético incluye una alteración del gen de *MLL*, en particular el trastorno hematopoyético es AML o ALL con alteración(es) del gen MLL. En ciertas modalidades, la alteración del gen de *MLL* es una duplicación. En ciertas modalidades, la alteración del gen de *MLL* es una amplificación.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético incluye una mutación génica de NPM1 y/o mutación génica de MLL1 (también conocida como *KMT2A*).

De acuerdo con una modalidad, las mutaciones génicas de MLL1 incluyen, pero no se limitan a, reordenamientos, duplicaciones o amplificación de genes de MLL1.

De acuerdo con una modalidad, el trastorno hematopoyético es una leucemia de linaje mixto (MLL), leucemia relacionada con MLL, leucemia asociada a MLL, leucemia positiva de MLL, leucemia inducida por MLL, leucemia asociada con un MLL, leucemia aguda, leucemia crónica, síndrome mielodisplásico (MDS) o neoplasias mieloproliferativas (MPN).

Todas las modalidades descritas en la presente descripción para métodos para tratar un trastorno hematopoyético son también aplicables para usar en el tratamiento de dicho trastorno hematopoyético.

Todas las modalidades descritas en la presente descripción para usar en el tratamiento de un trastorno hematopoyético son, además, aplicables para métodos para tratar dicho trastorno hematopoyético.

Todas las modalidades descritas en la presente descripción para métodos para tratar un trastorno hematopoyético son también aplicables para usar en un método para tratar dicho trastorno hematopoyético.

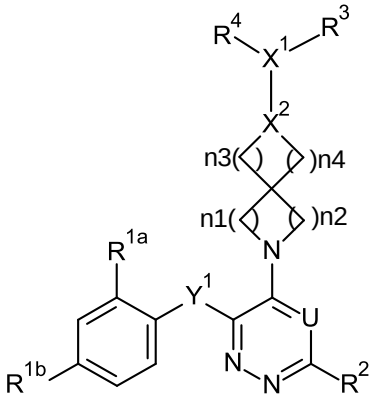
Todas las modalidades descritas en la presente descripción para usar en un método para tratar un trastorno hematopoyético son también aplicables para métodos para tratar dicho trastorno hematopoyético.

En una modalidad, la presente invención se relaciona con una combinación novedosa que comprende:

- una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica de este, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este;

- una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de BCL-2; y
- opcionalmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un otro agente antineoplásico.

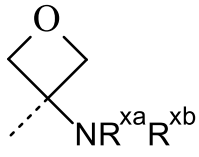
De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de menina-MLL que tienen la estructura:



(I)

,

y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa -C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$; Het; o 

;

Het representa un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno y opcionalmente una entidad carbonilo;

en donde dicho anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4};

R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};

R^{1b} representa F o Cl;

Y^1 representa $-CR^{5a}R^{5b}-$, -O- o $-NR^{5c}-$;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} y O-alquilo C_{1-4} y $-NR^{7a}R^{7b}$;

U representa N o CH;

n1, n2, n3 y n4 se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{7a}, y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};

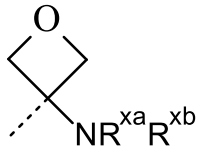
R^3 representa alquilo-C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$, alquilo-C_{1-6}-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$, alquilo C_{1-6}-OH, o alquilo-C_{1-6}-NR^{11}-C(=O)-O-alquilo C_{1-4}-O-C(=O)-alquilo C_{1-4}; en donde cada una de las entidades alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} en las definiciones R^3 independientemente entre sí pueden estar sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -OH, y -O-alquilo C_{1-4};

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; -C(O)-alquilo C_{1-4}; -C(=O)-O-alquilo C_{1-4}; $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$, y $-NR^{10c}$-C(=O)-alquilo C_{1-4}; y

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{11}, R^{12a}, y R^{12b}se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son como se definen en el presente documento, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa -C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$; Het; o  ;

Het representa un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno y opcionalmente una entidad carbonilo;

en donde dicho anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4};

R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};

R^{1b} representa F o Cl;

Y^1 representa -$CR^{5a}R^{5b}$-, -O- o -NR^{5c}-;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} y O-alquilo C_{1-4} y -$NR^{7a}R^{7b}$;

U representa N o CH;

n1, n2, n3 y n4 se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{7a}, y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};

R^3 representa alquilo-C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$, alquilo-C_{1-6}-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$, alquilo C_{1-6}-OH, o alquilo-C_{1-6}-NR^{11}-C(=O)-O-alquilo C_{1-4}-O-C(=O)-alquilo C_{1-4};

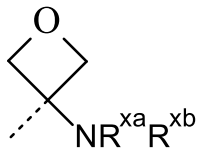
en donde cada una de las entidades alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} en las definiciones de R^3 independientemente entre sí pueden estar sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo o -O-alquilo C_{1-4};

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; -C(O)-alquilo C_{1-4}; -C(=O)-O-alquilo C_{1-4}; -C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, y-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$; y

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{11}, R^{12a}, y R^{12b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son como se definen en el presente documento, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa -C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$; Het; o 

;

Het representa un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno y opcionalmente una entidad carbonilo;

en donde dicho anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4};

R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};

R^{1b} representa F o Cl;

Y^1 representa $-CR^{5a}R^{5b}-$, -O- o $-NR^{5c}-$;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} y O-alquilo C_{1-4} y $-NR^{7a}R^{7b}$;

U representa N o CH;

n1, n2, n3 y n4 se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{7a}, y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};

R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$; en donde la entidad alquilo C_{1-6} en la definición de R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, OH, y -O-alquilo C_{1-4};

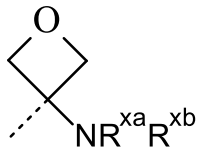
cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente

seleccionado del grupo que consiste en -OH, ciano, halo, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$, y $-NR^{10c}-C(=O)$-alquilo C_{1-4}; y

cada R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son como se definen en el presente documento, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$; Het; o 

;

Het representa un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno y opcionalmente una entidad carbonilo;

en donde dicho anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4};

R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};

R^{1b} representa F o Cl;

Y^1 representa $-CR^{5a}R^{5b}-$, -O- o $-NR^{5c}-$;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} y O-alquilo C_{1-4} y $-NR^{7a}R^{7b}$;

U representa N o CH;

n1, n2, n3 y n4 se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{7a}, y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};

R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$; en donde la entidad alquilo C_{1-6} en la definición R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo y -O-alquilo C_{1-4};

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, y-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$; y

cada R^{10a} y R^{10b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son como se definen en el presente documento, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$ o Het;

Het representa un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene dos átomos de nitrógeno; en donde dicho anillo aromático monocíclico de 6 miembros está sustituido con un cicloalquilo C_{3-6};

R^{xa} y R^{xb} representan alquilo C_{1-4};

R^{1b} representa F;

Y^1 representa -O-;

R^2 representa hidrógeno;

U representa N o CH;

n1, n2, n3 y n4 se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^3 representa alquilo-C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$, alquilo-C_{1-6}-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$, alquilo C_{1-6}-OH, o alquilo-C_{1-6}-NR^{11}-C(=O)-O-alquilo C_{1-4}-O-C(=O)-alquilo C_{1-4};

en donde cada una de las entidades alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} en las definiciones de R^3 independientemente entre sí pueden estar sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C_{1-4};

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; -C(O)-alquilo C_{1-4}; -C(=O)-O-alquilo C_{1-4}; -C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, -C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$, y -NR^{10c}-C(=O)-alquilo C_{1-4}; y

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{11}, R^{12a}, y R^{12b}se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son como se definen en el presente documento, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$ o Het;

Het representa un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene dos átomos de nitrógeno; en donde dicho anillo aromático monocíclico de 6 miembros está sustituido con un cicloalquilo C_{3-6};

R^{xa} y R^{xb} representan alquilo C_{1-4};

R^{1b} representa F;

Y^1 representa -O-;

R^2 representa hidrógeno;

U representa N o CH;

n1, n2, n3 y n4 se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$; en donde la entidad alquilo C_{1-6} en la definición de R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C_{1-4};

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, -C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$, y -NR^{10c}-C(=O)-alquilo C_{1-4}; y

cada R^{10a}, R^{10b}, y R^{10c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son como se definen en el presente documento, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa -C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} y R^{xb} representan alquilo C_{1-4};

R^{1b} representa F;

Y^1 representa -O-;

R^2 representa hidrógeno;

U representa N o CH;

n1, n2, n3 y n4 se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$; en donde la entidad alquilo C_{1-6} en la definición de R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH y -O-alquilo C_{1-4};

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, -C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$, y -NR^{10c}-C(=O)-alquilo C_{1-4}; y

cada R^{10a}, R^{10b}, y R^{10c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son como se definen en el presente documento, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$ o Het;

Het representa pirimidinilo sustituido con un cicloalquilo C_{3-6};

R^{xa} y R^{xb} representan alquilo C_{1-4};

R^{1b} representa F;

Y^1 representa -O-;

R^2 representa hidrógeno;

U representa N;

n1, n2, n3 y n4 se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$; en donde la entidad alquilo C_{1-6} en la definición de R^3 puede sustituirse con un -OH;

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -O- alquilo C_{1-4}, y-NR^{10c}-C(=O)- alquilo C_{1-4}; y

cada R^{10a}, R^{10b}, y R^{10c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son como se definen en el presente documento, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$ o Het;

Het representa pirimidinilo sustituido con un cicloalquilo C_{3-6};

R^{xa} y R^{xb} representan alquilo C_{1-4};

R^{1b} representa F;

Y^1 representa -O-;

R^2 representa hidrógeno;

U representa N;

n2 es 2;

n1, n3 y n4 son 1;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$; en donde la entidad alquilo C_{1-6} en la definición de R^3 puede sustituirse con un -OH;

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -O- alquilo C_{1-4}, y-NR^{10c}-C(=O)- alquilo C_{1-4}; y

cada R^{10a}, R^{10b}, y R^{10c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son como se definen en el presente documento, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa -C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} y R^{xb} representan alquilo C_{1-4};

R^{1b} representa F;

Y^1 representa -O-;

R^2 representa hidrógeno;

U representa N;

n2 es 2;

n1, n3 y n4 son 1;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$;

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -O- alquilo C_{1-4}, y-NR^{10c}-C(=O)- alquilo C_{1-4}; y

cada R^{10a}, R^{10b}, y R^{10c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son como se definen en el presente documento, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa -C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} y R^{xb} representan alquilo C_{1-4};

R^{1b} representa F;

Y^1 representa -O-;

R^2 representa hidrógeno;

U representa N;

n2 es 2;

n1, n3 y n4 son 1;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^3 representa -CH_2-CH_2-CH_2-$NR^{8a}R^{8b}$;

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -O- alquilo C_{1-4}, y-NR^{10c}-C(=O)- alquilo C_{1-4}; y

cada R^{10a}, R^{10b}, y R^{10c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son como se definen en el presente documento, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa -C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} y R^{xb} representan alquilo C_{1-4};

R^{1b} representa F;

Y^1 representa -O-;

R^2 representa hidrógeno;

U representa N;

n1, n2, n3 y n4 se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$;

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, y -C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$; y

cada R^{10a} y R^{10b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son como se definen en el presente documento, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa -C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} y R^{xb} representan alquilo C_{1-4};

R^{1b} representa F;

Y^1 representa -O-;

R^2 representa hidrógeno;

U representa N;

n1, n2, n3 y n4 se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^3 representa -CH_2-CH_2-CH_2-$NR^{8a}R^{8b}$;

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, y -C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$; y

cada R^{10a} y R^{10b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son como se definen en el presente documento, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa -C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} y R^{xb} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^{1b} representa F;

Y^1 representa -O-;

R^2 representa hidrógeno;

U representa N;

n1, n2, n3 y n4 se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^3 representa -CH_2-CH_2-CH_2-$NR^{8a}R^{8b}$;

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, y -C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$; y

cada R^{10a} y R^{10b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son como se definen en el presente documento, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa -C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} y R^{xb} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^{1b} representa F;

Y^1 representa -O-;

R^2 representa hidrógeno;

U representa N;

n1, n2, n3 y n4 se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^3 representa $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$; y

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH y -O- alquilo C_{1-4};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son como se definen en el presente documento, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} y R^{xb} representan alquilo C_{1-4};

R^{1b} representa F;

Y^1 representa -O-;

R^2 representa hidrógeno;

U representa N;

n1, n2, n3 y n4 se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$; y

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con un O-alquilo C_{1-4};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son como se definen en el presente documento, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa -C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} y R^{xb} representan alquilo C_{1-4};

R^{1b} representa F;

Y^1 representa -O-;

R^2 representa hidrógeno;

U representa N;

n1, n2, n3 y n4 se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^3 representa -CH_2-CH_2-CH_2-$NR^{8a}R^{8b}$; y

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con un O-alquilo C_{1-4};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son como se definen en el presente documento, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa -C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$; o Het;

Het representa un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene dos átomos de nitrógeno; en donde dicho anillo aromático monocíclico de 6 miembros se sustituye opcionalmente con un cicloalquilo C_{3-6};

R^{xa} y R^{xb} representan alquilo C_{1-4};

R^{1b} representa F;

Y^1 representa -O-;

R^2 es hidrógeno;

U representa N;

n1, n2, n3 y n4 se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^3 representa alquilo-C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$, alquilo-C_{1-6}-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$, alquilo C_{1-6}-OH, o alquilo-C_{1-6}-NR^{11}-C(=O)-O-alquilo C_{1-4}-O-C(=O)-alquilo C_{1-4};

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; -C(O)-alquilo C_{1-4}; -C(=O)-O-alquilo C_{1-4}; -C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -$S(=O)_2$- alquilo C_{1-4}, y -O-alquilo C_{1-4}; y

cada R^{9a}, R^{9b}, R^{12a}, y R^{12b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son como se definen en el presente documento, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, en donde

R^{1a} representa -C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} y R^{xb} representan alquilo C_{1-4};

R^{1b} representa F;

Y^1 representa -O-;

R^2 es hidrógeno;

U representa N;

n1, n2, n3 y n4 se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$, -alquilo C_{1-6}-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$, o - alquilo C_{1-6}-OH;

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; -C(O)-alquilo C_{1-4}; -C(=O)-O-alquilo C_{1-4}; -C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -$S(=O)_2$- alquilo C_{1-4}, y -O-alquilo C_{1-4}; y

cada R^{9a}, R^{9b}, R^{12a}, y R^{12b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^{1b} representa F.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^2 representa hidrógeno.

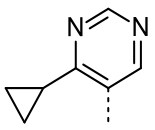
En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se menciona en cualquiera de las otras modalidades, en donde n1 es 1, n2 es 2, n3 es 1, y n4 es 1.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde Y^1 representa -O-.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde Y^1 representa -O-. y U representa N.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde Y^1 representa -O-. U representa N; R^{1b} representa F; y R^2 representa hidrógeno.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se menciona en cualquiera de las otras modalidades, en donde Het representa



.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde Het representa un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno; en donde dicho anillo aromático de 5 o 6 miembros monocíclico está sustituido con un cicloalquilo C_{3-6}.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde Het representa un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno; en donde dicho anillo aromático de 5 o 6 miembros monocíclico está sustituido con un cicloalquilo C_{3-6}; y R^{1b} representa F.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde Het representa un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno; en donde dicho anillo aromático de 6 miembros monocíclico está sustituido con un cicloalquilo C_{3-6}.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde Het representa un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno; y en donde dicho anillo aromático de 6 miembros monocíclico está sustituido con un cicloalquilo C_{3-6}; y R^{1b} representa F.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$; en donde la entidad alquilo C_{1-6} en la definición R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo y -O-alquilo C_{1-4}.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$; en donde la entidad alquilo C_{1-6} en la definición de R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -OH, y -O-alquilo C_{1-4}.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa alquilo -alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$; en donde la entidad alquilo C_{1-6} en la definición R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo y -O-alquilo C_{1-4}; cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente

seleccionado del grupo que consiste en -OH, ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, -C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$, y -NR^{10c}-C(=O)-alquilo C_{1-4}.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$; en donde la entidad alquilo C_{1-6} en la definición de R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -OH, y -O-alquilo C_{1-4}; cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, -C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$, y -NR^{10c}-C(=O)-alquilo C_{1-4}.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$; en donde la entidad alquilo C_{1-6} en la definición R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo y -O-alquilo C_{1-4}; cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4} y -C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa - alquilo

C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$; en donde la entidad alquilo C_{1-6} en la definición R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo y -O-alquilo C_{1-4}; cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, -C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$, y -NR^{10c}-C(=O)-alquilo C_{1-4}.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$; en donde la entidad alquilo C_{1-6} en la definición de R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -OH, y -O-alquilo C_{1-4}; cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4} y -C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$; en donde la entidad alquilo C_{1-6} en la definición de R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -OH, y -O-alquilo C_{1-4}; cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno

independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, -C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$, y -NR^{10c}-C(=O)-alquilo C_{1-4}.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa -alquilo C_{2-6}-$NR^{8a}R^{8b}$. en donde la entidad alquilo C_{2-6} en la definición de R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo y -O-alquilo C_{1-4}.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa -alquilo C_{2-6}-$NR^{8a}R^{8b}$. en donde la entidad alquilo C_{2-6} en la definición de R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -OH, y -O-alquilo C_{1-4}.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa -alquilo C_{2-6}-$NR^{8a}R^{8b}$. en donde la entidad alquilo C_{2-6} en la definición de R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo y -O-alquilo C_{1-4}; cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, -C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$, y -NR^{10c}-C(=O)-alquilo C_{1-4}.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa -alquilo C_{2-6}-$NR^{8a}R^{8b}$. en donde la entidad alquilo C_{2-6} en la definición de R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -OH, y -O-alquilo C_{1-4}; cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, -C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$, y -NR^{10c}-C(=O)-alquilo C_{1-4}.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa -alquilo C_{2-6}-$NR^{8a}R^{8b}$. en donde la entidad alquilo C_{2-6} en la definición de R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -OH, y -O-alquilo C_{1-4}; cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4} y -C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa -alquilo C_{2-6}-$NR^{8a}R^{8b}$. en donde la entidad alquilo C_{2-6} en la definición de R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que

consiste en ciano, halo y -O-alquilo C_{1-4}; cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4} y -C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$;

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, ciano, halo, -S $(=O)_2$alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4} y -C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa -alquilo C_{2-6}-$NR^{8a}R^{8b}$. en donde la entidad alquilo C_{2-6} en la definición de R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -OH, y -O-alquilo C_{1-4}; cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, -C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$, y -NR^{10c}-C(=O)-alquilo C_{1-4}.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos

como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa -alquilo C_{2-6}-$NR^{8a}R^{8b}$. en donde la entidad alquilo C_{2-6} en la definición de R^3 puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo y -O-alquilo C_{1-4}; cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, -$C(=O)$-$NR^{10a}R^{10b}$, y -NR^{10c}-$C(=O)$-alquilo C_{1-4}.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$;

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, ciano, halo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-4}, -$C(=O)$-$NR^{10a}R^{10b}$, y -NR^{10c}-$C(=O)$-alquilo C_{1-4}.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa - alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$; R^{8a} representa alquilo C_{1-6}; y R^{8b} representa alquilo C_{1-6} sustituido con un -O-alquilo C_{1-4}.

En una modalidad, la presente invención se relaciona con métodos para usar los compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa -alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$, -alquilo C_{1-6}-$C(=O)$-$NR^{9a}R^{9b}$, -alquilo C_{1-6}-OH,

o -alquilo C_{1-6}-NR^{11}-C(=O)-O-alquilo C_{1-4}-O-C(=O)-alquilo C_{1-4}; en donde cada uno de las entidades alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} en las definiciones de R^3 independientemente entre sí pueden estar sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo u -O-alquilo C_{1-4}.

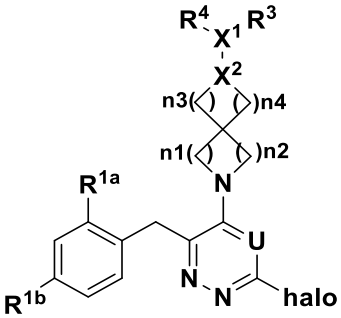
En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa alquilo -C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$, -alquilo C_{1-6}-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$, o -alquilo C_{1-6}-NR^{11}-C(=O)-O-alquilo C_{1-4}-O-C(=O)-alquilo C_{1-4}; en donde cada una de las entidades alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} en las definiciones de R^3 independientemente entre sí pueden estar sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -OH, y -O-alquilo C_{1-4}.

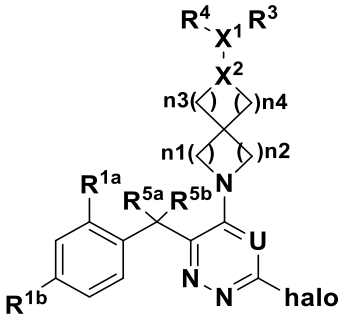
En una modalidad, la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa -CH_2-CH_2-CH_2-$NR^{8a}R^{8b}$.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde R^3 representa -CH_2-CH_2-CH_2-$NR^{8a}R^{8b}$; R^{8a} representa metilo; y R^{8b} representa -CH_2-CH_2-OCH_3.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde alquilo C_{1-6} en la definición de R^3 -alquilo C_{1-6}-$NR^{8a}R^{8b}$ se limita a –CH_2-CH_2-CH_2-.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde los compuestos de Fórmula (I) se restringen a los compuestos de la Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib):



(Ia) o


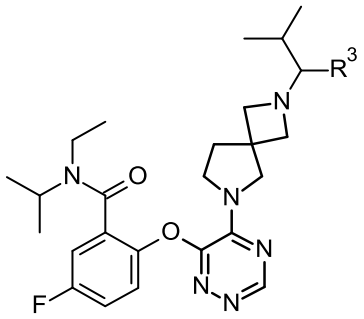
(Ib),

en donde R^{1a}, R^{1b}, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, X^1, X^2, n1, n2, n3, n4 y halo son como se definen para los compuestos de Fórmula (I) o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades.

En una modalidad, los compuestos de Fórmula (I), o las sales o los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, se restringen a compuestos de la Fórmula (Ia), o las sales o los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos. En una modalidad, los compuestos de Fórmula (I), o las sales o los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, se restringen a los compuestos de la Fórmula (Ib), o las sales o los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

En una modalidad, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de

estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades, en donde los compuestos de Fórmula (I) se restringen a los compuestos de la Fórmula (I-y):



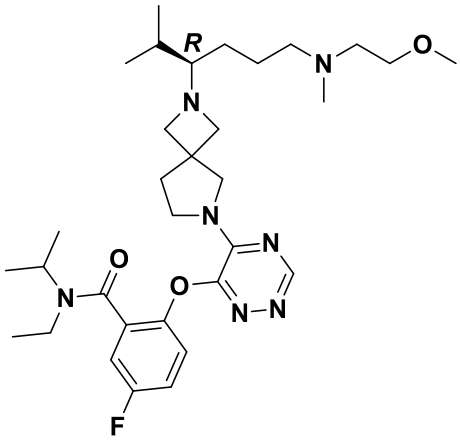
(I-y)

,

en donde R^3 es como se define para los compuestos de Fórmula (I) o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las otras modalidades.

En la Fórmula (I-y) n1 es 1, n2 es 2, n3 es 1, y n4 es 1.

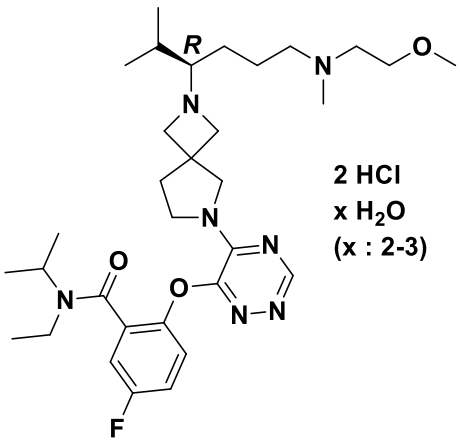
En una modalidad particular, el compuesto de Fórmula (I) es el Compuesto A:



Compuesto **A**

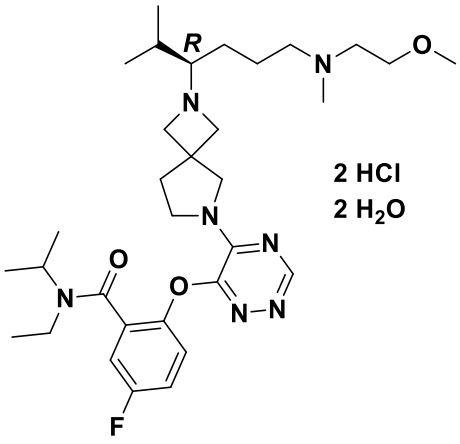
o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

En una modalidad particular, el compuesto de Fórmula (I) es el Compuesto **A1**:



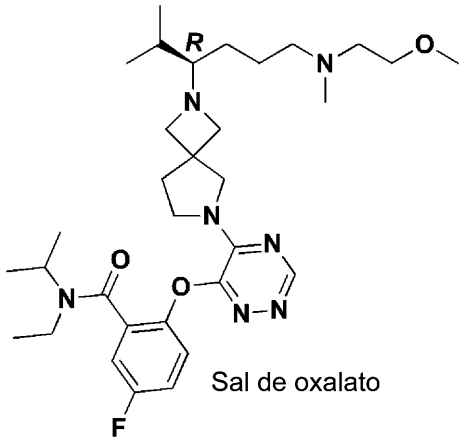
Compuesto **A1**.

En una modalidad particular, el compuesto de Fórmula (I) es el Compuesto **A2**:



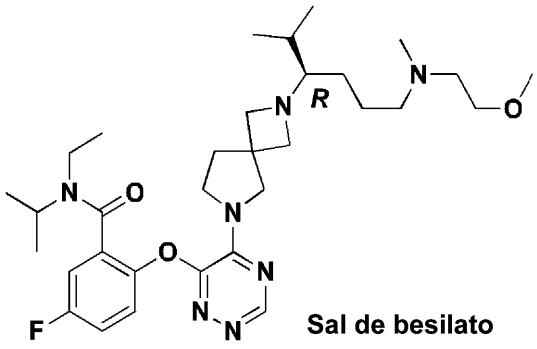
Compuesto **A2**.

En una modalidad particular, el compuesto de Fórmula (I) es el Compuesto **A3**:



Compuesto **A3**.

En una modalidad particular, el compuesto de Fórmula (I) es el Compuesto **A4-a**:



Compuesto **A4-a**

o un solvato de este.

En una modalidad particular, el inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I) es sal de besilato (*R*)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-((5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il)oxi) benzamida o un hidrato de esta.

En una modalidad particular, el inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I) es sal de bis-besilato (*R*)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-((5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il)oxi) benzamida o un solvato de esta.

En una modalidad particular, el inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I) es sal de bis-besilato (*R*)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-(5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il)oxi) benzamida (Compuesto **A4-b**) o un hidrato de esta.

En una modalidad particular, el inhibidor menina-MLL de Fórmula (I) es el Compuesto **A4**: Forma cristalina A de sal de bis-besilato (*R*)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-((5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il)oxi) benzamida hidrato.

En una modalidad particular, el inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I) es una forma cristalina A de sal de bis-besilato (*R*)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-((5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il)oxi) benzamida 0,5-2,0 equivalentes hidrato.

En una modalidad, la presente invención se relaciona con un subgrupo de la Fórmula (I) como se define en las esquemas de reacción general.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en cualquiera de los compuestos, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos ilustrados, y las bases libres, cualquier sal y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

En algunas modalidades, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable, y como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación como se describe en cualquiera de las otras modalidades.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato

farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y opcionalmente, al menos otro agente antineoplásico.

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de menina-MLL es un compuesto de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

De acuerdo con modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL es el Compuesto A o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

De acuerdo con modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL es el Compuesto **A1**.

De acuerdo con modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL es el Compuesto **A2**.

De acuerdo con modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL es el Compuesto **A3**.

De acuerdo con modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL es el Compuesto **A4-a** o un solvato de este.

De acuerdo con modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL es el compuesto **A4-b** o un hidrato de este.

De acuerdo con modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL es el Compuesto **A4**.

En modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL puede tener propiedades mejoradas de estabilidad metabólica.

En modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL puede tener vida media (T1/2) *in vivo* extendida.

En modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL puede tener biodisponibilidad oral mejorada.

En modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL puede reducir el crecimiento tumoral, p. ej., los tumores que portan rearreglos / alteraciones del gen de MLL (KMT2A) y/o mutaciones de NPM1.

En modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL puede tener propiedades de PD mejoradas *in vivo* durante un período de tiempo prolongado, p. ej., inhibición de la expresión génica diana, tal como MEIS1 y regulación ascendente del marcador de diferenciación durante un período de al menos 16 horas.

En modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL puede tener un perfil de seguridad mejorado (p. ej., inhibición reducida de hERG; seguridad cardiovascular mejorada).

En modalidades particulares, el inhibidor de menina-MLL puede ser adecuado para la dosificación Q.D (una vez al día).

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de BCL-2 se selecciona de obatoclax, HA14-1, navitoclax, ABT-737, TW-37, AT101, sabutoclax, ácido gamgógico y venetoclax, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con modalidades particulares, el inhibidor de BCL-2 es venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

De acuerdo con las modalidades, al menos otro agente antineoplásico es un agente hipometilante, un agente intercalante de ADN, un análogo de pirimidina, un análogo de purina, un inhibidor de quinasa, un inhibidor de CD20, un inhibidor de IDH, un agente antineoplásico inmunomodulador o un inhibidor de DHODH.

De acuerdo con las modalidades, al menos otro agente antineoplásico es un agente hipometilante, un agente intercalante de ADN, un análogo de pirimidina, un

análogo de purina, un inhibidor de quinasa, un inhibidor de CD20, un inhibidor de isocitrato deshidrogenasa (IDH).

De acuerdo con las modalidades, el agente hipometilante incluye, pero no se limita a, azacitidina, decitabina o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con las modalidades, el agente intercalante de ADN incluye, pero no se limita a, una antraciclina (p. ej., daunorrubicina, doxorrubicina, idarrubicina).

De acuerdo con las modalidades, el agente intercalante de ADN es daunorrubicina.

De acuerdo con las modalidades, el agente intercalante del ADN es doxorrubicina.

De acuerdo con las modalidades, el agente intercalante del ADN es idarrubicina.

De acuerdo con las modalidades, el análogo de pirimidina incluye, pero no se limita a, citarabina (ARA-C).

De acuerdo con las modalidades, el análogo de purina es fludarabina.

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de quinasa es un inhibidor de FLT-3, un inhibidor de BTK, un inhibidor de ABL, un inhibidor de Aurora o un inhibidor de múltiples quinasas de dos o más inhibidores de quinasa de este.

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de quinasa es un inhibidor de múltiples quinasas del inhibidor de FLT-3, inhibidor de ABL e inhibidor de Aurora. De acuerdo con las modalidades, dicho inhibidor de múltiples quinasas incluye, pero no se limita a, KW-2449.

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de quinasa es un inhibidor de tirosina quinasa.

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de tirosina quinasa es un inhibidor de FLT-3 o un inhibidor de BTK.

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de FLT3 incluye, pero no se limita a, sorafenib, sunitinib, midostaurina (PKC412), lestaurtinib (CEP-701), tandutinib (MLN518), quizartinib (AC220), gilteritinib (ASP2215) y KW-2449.

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de BTK incluye, pero no se limita a, ibrutinib.

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de CD20 incluye, pero no se limita a, un anticuerpo anti-CD20 (p. ej., obinutuzumab (GA101)).

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de IDH incluye, pero no se limita a, ivosidenib y enasidenib.

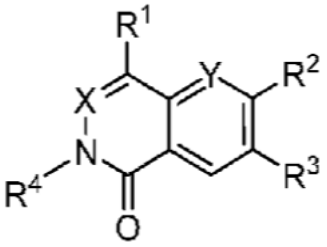
De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de la isocitrato deshidrogenasa-1 incluye, pero no se limita a, ivosidenib.

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de la isocitrato deshidrogenasa-2 incluye, pero no se limita a, enasidenib.

De acuerdo con las modalidades, el agente antineoplásico inmunomodulador incluye, pero no se limita a, inhibidores de PD-1 (p. ej., nivolumab, atezolizumab y pembrolizumab), talidomida, lenalidomida, pomalidomida, bacilo de Calmette–Guérin (BCG) y levamisol.

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de PD-1 incluye, pero no se limita a, nivolumab, atezolizumab y pembrolizumab.

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de DHODH incluye, pero no se limita a, un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Z):

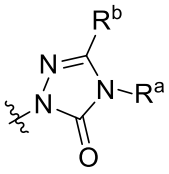


(Z), en donde

X es CH o N;

Y es CH o N;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con OH, u OCH_3; alquenilo C_{2-6}; haloalquilo C_{1-6}; haloalquilo C_{1-6} sustituido con OH, u OCH_3; haloalquenilo C_{2-6}; $N(CH_3)_2$; cicloalquilo C_{3-6}; cicloalquilo C_{3-6} sustituido con alquilo C_{1-6}; y fenilo;

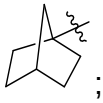
R^2 es  ; en donde

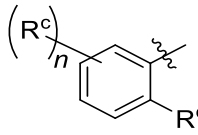
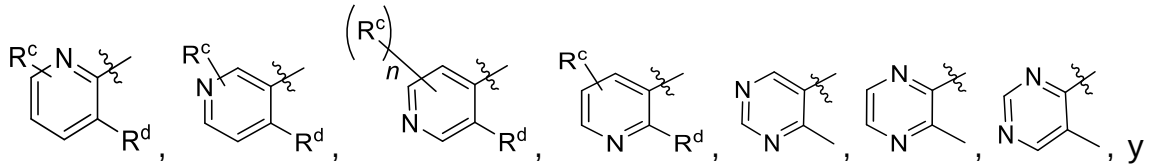
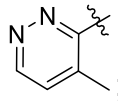
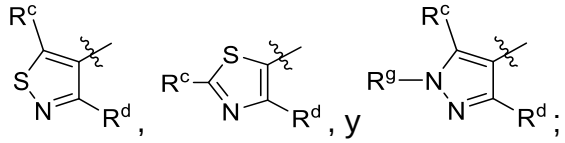
R^a se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y cicloalquilo C_{3-6};

R^b es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, halo, CN, Oalquilo C_{1-6}, Ohaloalquilo C_{1-6} y Ocicloalquilo C_{3-6};

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, CH_3 y OCH_3;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

- alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos OCH_3; cicloalquilo C_{3-6}; cicloalquilo C_{3-6} sustituido con CH_3 u OCH_3; CH_2-cicloalquilo C_{3-6}; y  ;

-  ;
-  , y  ; y
-  , y ;

en donde

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3, SCH_3, y OCF_3; haloalquilo C_{1-6}; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3; NO_2; OH; O-CH_2CH_2OH; y O alquilo C_{1-6};

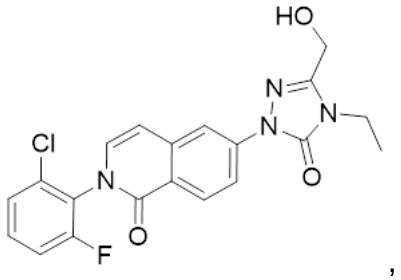
R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3, SCH_3, y OCF_3; haloalquilo C_{1-6}; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3; CN; y O alquilo C_{1-6};

R^g se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3, SCH_3, y OCF_3; haloalquilo C_{1-6}; y haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3; y

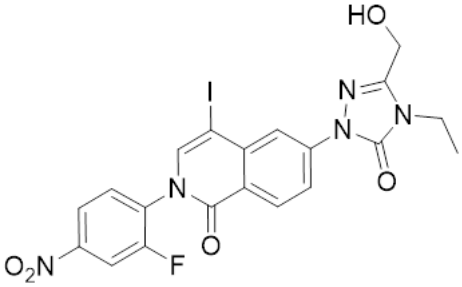
n es 1, o 2;

o una sal, isótopo, N-óxido, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

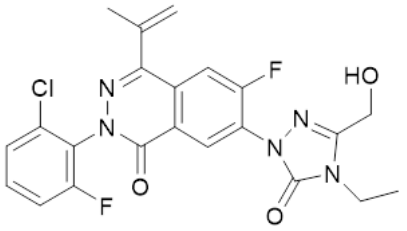
o un compuesto seleccionado de



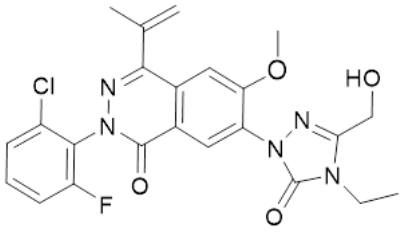
,



,



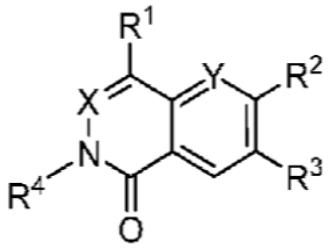
,



,

o una sal, N-óxido, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de DHODH incluye, pero no se limita a, un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Z):

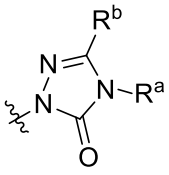


(Z), en donde

X es CH o N;

Y es CH o N;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con OH, u OCH_3; alquenilo C_{2-6}; haloalquilo C_{1-6}; haloalquilo C_{1-6} sustituido con OH, u OCH_3; haloalquenilo C_{2-6}; $N(CH_3)_2$; cicloalquilo C_{3-6}; cicloalquilo C_{3-6} sustituido con alquilo C_{1-6}; y fenilo;

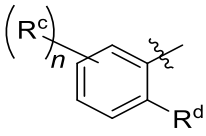
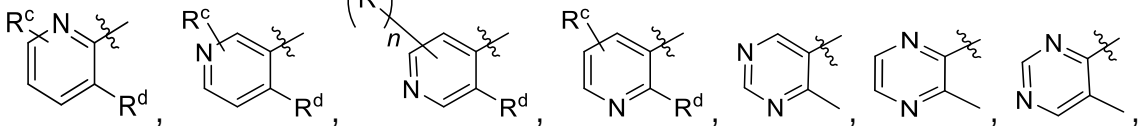
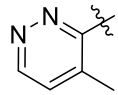
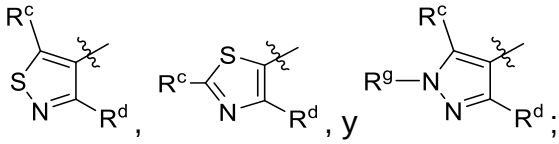
R^2 es  ; en donde

R^a se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y cicloalquilo C_{3-6};

R^b es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, halo, CN, Oalquilo C_{1-6}, Ohaloalquilo C_{1-6} y Ocicloalquilo C_{3-6};

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, CH_3 y OCH_3;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

- alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos OCH_3; cicloalquilo C_{3-6}; cicloalquilo C_{3-6} sustituido con CH_3 u OCH_3; CH_2-cicloalquilo C_{3-6}; y ;
-  ;
- 
y  ; y
-  ;

en donde

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3, SCH_3, y OCF_3; haloalquilo C_{1-6}; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3; NO_2; OH; O-CH_2CH_2OH; y O alquilo C_{1-6};

R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3, SCH_3, y OCF_3; haloalquilo C_{1-6}; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3; CN; y O alquilo C_{1-6};

R^g se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3, SCH_3, y OCF_3; haloalquilo C_{1-6}; y haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3; y

n es 1, o 2;

o una sal, isótopo, N-óxido, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

En el contexto de la Fórmula (Z) se aplican las siguientes definiciones:

El término "alquenilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble. Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal (p. ej., etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, etc.). El término alquenilo incluye además grupos alquenilo que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplazan uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburo. En ciertas modalidades, un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada tiene 6 átomos de carbono o menos en su cadena principal (p. ej., C_{2-6} para cadena lineal, C_{3-6} para cadena ramificada).

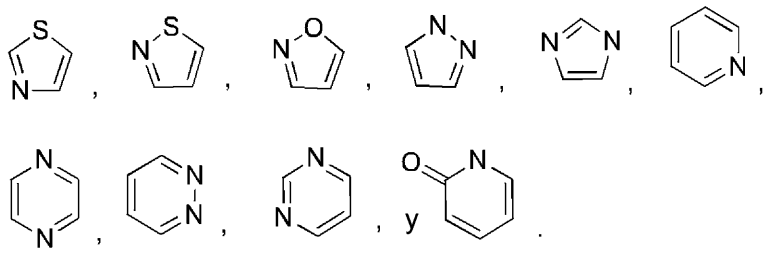
El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, y los hidrógenos están sustituidos opcionalmente por halógenos. El término "haloalquilo C_{1-6}" como se usa en la presente descripción se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, opcionalmente con sustitución de hidrógenos con halógenos. El término "haloalquilo C_{1-4}" como se usa en la presente descripción se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena, opcionalmente con sustitución de hidrógenos con halógenos. Los ejemplos de

grupos “haloalquilo” incluyen trifluorometilo (CF_3), difluorometilo (CF_2H), monofluorometilo (CH_2F), pentafluoroetilo (CF_2CF_3), tetrafluoroetilo ($CHFCF_3$), monofluoroetilo (CH_2CH_2F), trifluoroetilo (CH_2CF_3), tetrafluorotrifluorometiletilo ($-CF(CF_3)_2$) y grupos que, según la experiencia en la técnica y las enseñanzas provistas en la presente descripción, se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

El término “haloalquenilo” incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble y que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, opcionalmente con sustitución de hidrógenos por halógenos.

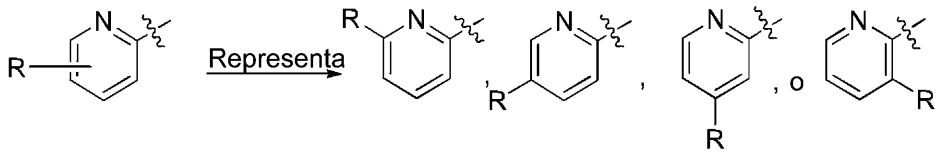
El término “arilo” se refiere a un carbociclo aromático, monocíclico (estructura anular que tiene átomos anulares que son todos carbono) que tiene 6 átomos por anillo. (Los átomos de carbono en los grupos arilo son sp2 hibridados).

El término “heteroarilo” se refiere a un heterociclo bicíclico fusionado (estructura anular con átomos anulares seleccionados de átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre) que tienen de 3 a 9 átomos anulares por heterociclo. Como ejemplos ilustrativos de grupos de heteroarilos se incluyen las siguientes entidades, bajo la forma de entidades enlazadas adecuadamente:



Los expertos en la técnica reconocerán que las especies enumeradas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas y que también pueden seleccionarse especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

El término "punto variable de unión" significa que se permite que un grupo se una a más de una posición alternativa en una estructura. El acoplamiento siempre reemplazará un átomo de hidrógeno en uno de los átomos del anillo. En otras palabras, todas las permutaciones de enlace se representan mediante el diagrama único, como se muestra en las ilustraciones más abajo.



En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z), en donde X es CH.

En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z), en donde X es N.

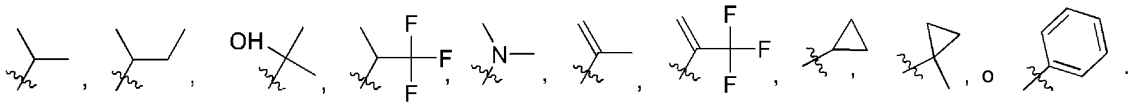
En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z), en donde Y es CH.

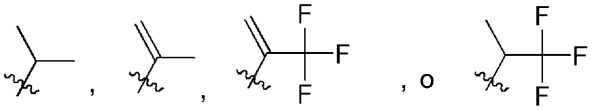
En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z), en donde Y es N.

En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z), en donde R^1 es alquilo C_{1-4}; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3;

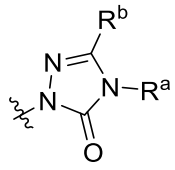
alquenilo C_{2-4}; haloalquilo C_{1-4}; haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3; haloalquenilo C_{2-4}; $N(CH_3)_2$; ciclopropilo; ciclopropilo sustituido con alquilo C_{1-4}; o fenilo.

En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z), en donde R^1 es CH_3, CH_2CH_3,



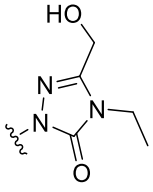
En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z), en donde R^1 es  .

En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) en donde:

R^2 es  ;

en donde R^b es alquilo C_{1-4} sustituido con OH, halo, CN, alquilo OC_{1-4}, haloalquilo OC_{1-4} o cicloalquilo OC_{3-6}; y

R^a es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6}.

En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) en donde R^2 es  .

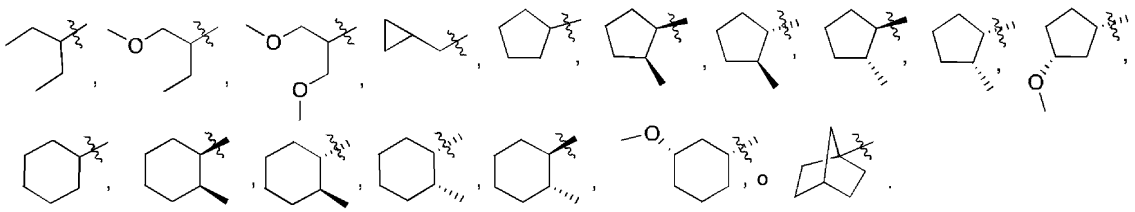
En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) en donde R^3 es H.

En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) en donde R^3 es F.

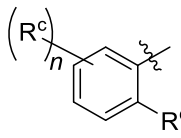
En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) en donde R^3 es CH_3.

En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) en donde R^3 es OCH_3.

En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) en donde R^4 es



En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) en donde:

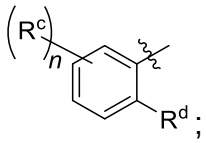
R^4 es  ; en donde

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-4}; alquilo C_{1-} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3, SCH_3, y OCF_3; haloalquilo C_{1-4}; haloalquilo C_{1-4} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3; y NO_2;

R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-4}; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3, SCH_3, u OCF_3; haloalquilo C_{1-4}; haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3; u Oalquilo C_{1-4}; CN; y O alquilo C_{1-6}; y

n es 1, o 2.

En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) en donde:

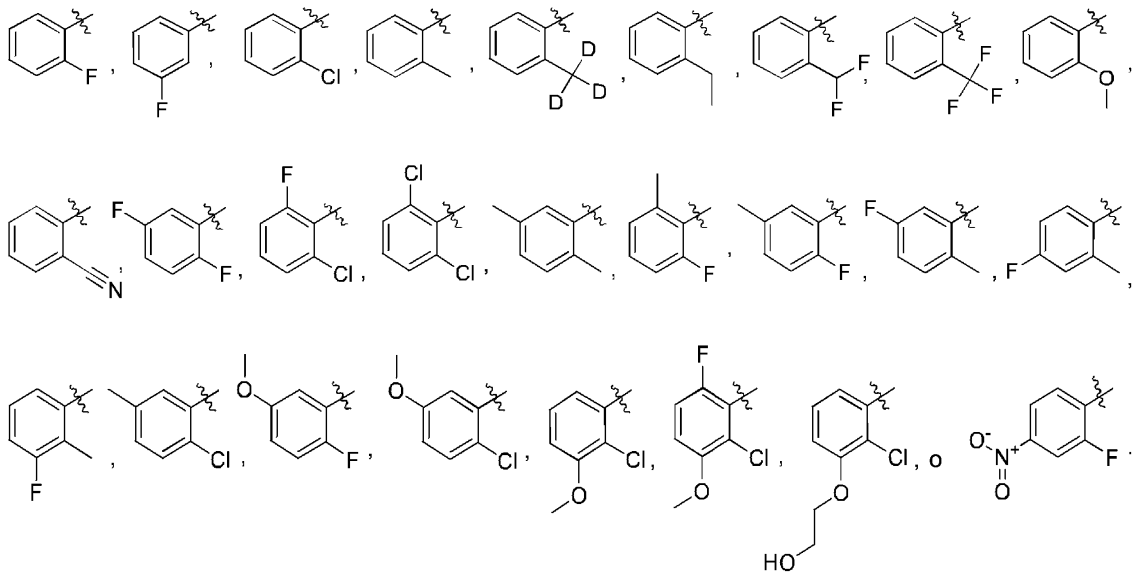
R^4 es  ;

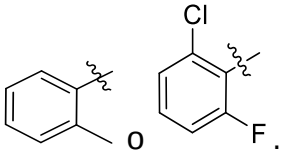
cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, NO_2, O-CH_2CH_2OH, y Oalquilo C_{1-4};

R^d se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4}, CN, y Oalquilo C_{1-6}; y

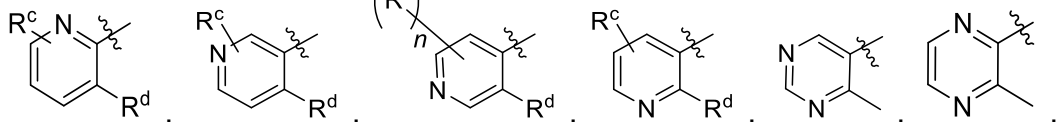
n es 1, o 2.

En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) en donde R^4 es



En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z), en donde R^4 es  o .

En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) en donde:

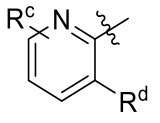
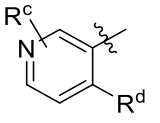
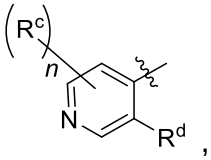
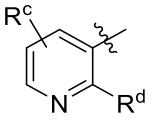
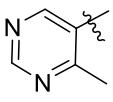
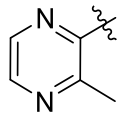
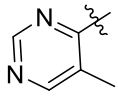
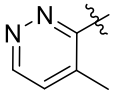
R^4 es  , o ;

en donde

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-4}; alquilo C_{1-} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3, SCH_3, y OCF_3; haloalquilo C_{1-4}; haloalquilo C_{1-4} sustituido

con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3; R^d se selecciona del grupo que consiste en: halo; alquilo C_{1-4}; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3, SCH_3, u OCF_3; haloalquilo C_{1-4}; haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3; u Oalquilo C_{1-4}; CN; y alquilo OC_{1-6}.

En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) en donde:

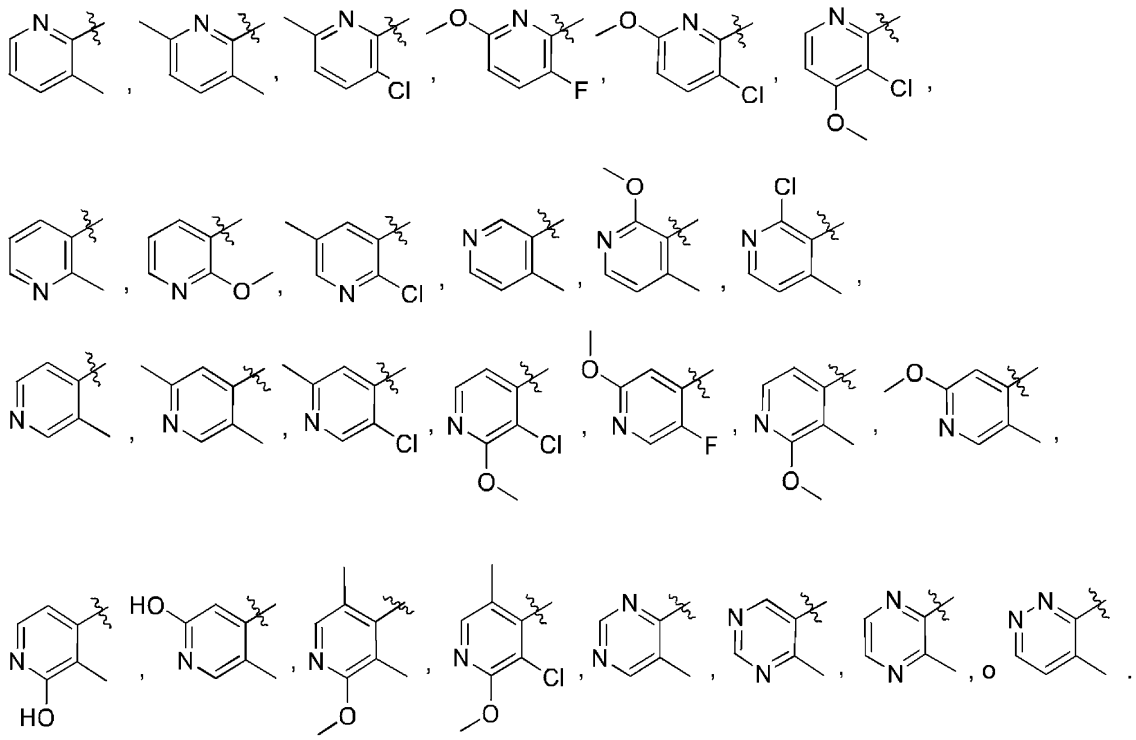
R^4 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  ; en donde

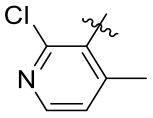
cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, Oalquilo C_{1-4}, y OH;

R^d se selecciona del grupo que consiste en: halo, alquilo C_{1-4} y Oalquilo C_{1-4}; y

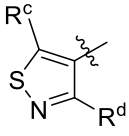
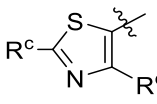
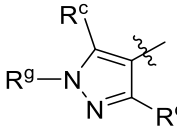
n es 1, o 2.

En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) en donde R^4 es



En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z), en donde R^4 es  .

En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) en donde:

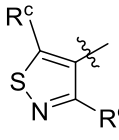
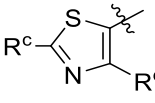
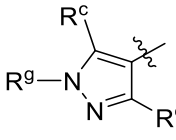
R^4 es  ,  , o  , en donde

R^c es H; halo; alquilo C_{1-4}; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3, SCH_3, u OCF_3; haloalquilo C_{1-4}; haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3; u Oalquilo C_{1-4};

R^d es halo; alquilo C_{1-4}; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3, SCH_3, u OCF_3; haloalquilo C_{1-4}; o haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3; y

R^g es H; alquilo C_{1-4}; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3, SCH_3, u OCF_3; haloalquilo C_{1-4}; o haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3.

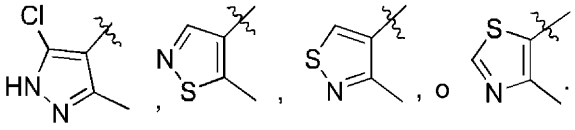
En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) en donde:

R^4 es  ,  , o  , en donde

R^c es H o halo;

R^d es alquilo C_{1-4}; y

R^g es H.

En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z), en donde R^4 es  .

En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) seleccionado del grupo que consiste en:

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3 fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenilo)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2,6-diclorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1 (2H)-ona;

2-(2,6-diclorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-ciclopropil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il) isoquinolin-2(1H)-il)benzonitrilo;

2-(2-clorofenilo)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;

4-etil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)ftalazin-1(2H)-ona;

4-etil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3 fluorofenil)-4-(2-hidroxipropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

4-(dimetilamino)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-(5-cloro-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-6-(*o*-tolil)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3 fluoro-8-metil-6-(*o*-tolil) pirido[2,3-d]piridazin-5(6*H*)-ona;

2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropilo-6-(*o*-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6*H*)-ona;

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etil-3- (hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;

(S)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(*o*-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

(R)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(*o*-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metiltiazol-5-il)isoquinolin-1(2*H*)-ona;

2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(*o*-tolil)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-5-metilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-5-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

4-(sec-butil)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona racémica;

2-(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluoro-3-metoxifenil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona racémica;

(*S**)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

(*R**)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(5-cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(3-cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(3-cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro--4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2,5-difluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2,5difluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2,5-dimetilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5- dihidro-1H-1,2,4 triazol-1-il)-7-metil-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolilo)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7 fluoro-2-(2 metoxifenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2,5-dimetilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4- triazol-1-il)-7-fluoro-4-prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona racémica;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etilfenil)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxipiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(metil-d_3)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-methylpyrimidin-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropyl-2-(2-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpirazin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpiridazin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

(S)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

(R)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(5-metilpirimidin-4-il)isoquinolin-1(2H)-one;

2-(2-(difluorometil)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-ciclohexil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(3-cloro-6-metilpiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-ciclopentil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(3-cloro-4-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R,2S)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1*S*,2*R*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(ciclopropilmetil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(1-metoxibutan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpiridin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((cis)-3-metoxiciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona racémica;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2S*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(pentan-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2S*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2S*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2R*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((cis)-3-metoxiciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona racémica;

2-(biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*,1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(4-etil-3-hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilisotiazol-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(5-metilisotiazol-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

2-(3,6-dimetilpiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2,5-dimetilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-hidroxi-5-metilpiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(2-(difluorometil)fenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-hidroxi-3-metilpiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona; y

2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-D_3-tolil)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

y, opcionalmente, una o más sales farmacéuticamente aceptables, isótopos, N-óxidos, solvatos, y estereoisómeros de estos.

En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) seleccionado del grupo que consiste en:

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3 fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenilo)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2,6-diclorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1 (2H)-ona;

2-(2,6-diclorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-ciclopropil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il) isoquinolin-2(1H)-il)benzonitrilo;

2-(2-clorofenilo)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;

4-etil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)ftalazin-1(2H)-ona;

4-etil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3 fluorofenil)-4-(2-hidroxipropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

4-(dimetilamino)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-(5-cloro-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-6-(*o*-tolil)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3 fluoro-8-metil-6-(*o*-tolil) pirido[2,3-d]piridazin-5(6*H*)-ona;

2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropilo-6-(*o*-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6*H*)-ona;

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etil-3- (hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;

(S)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(*o*-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

(R)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(*o*-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metiltiazol-5-il)isoquinolin-1(2*H*)-ona;

2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(*o*-tolil)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-5-metilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-5-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

4-(sec-butil)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona racémica;

2-(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluoro-3-metoxifenil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona racémica;

(*S**)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

(*R**)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(5-cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(3-cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(3-cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro--4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2,5-difluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2,5difluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2,5-dimetilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5- dihidro-1H-1,2,4 triazol-1-il)-7-metil-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolilo)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7 fluoro-2-(2 metoxifenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2,5-dimetilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4- triazol-1-il)-7-fluoro-4-prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona racémica;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etilfenil)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxipiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(metil-d_3)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-methylpyrimidin-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropyl-2-(2-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpirazin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpiridazin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

(S)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

(R)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(5-metilpirimidin-4-il)isoquinolin-1(2H)-one;

2-(2-(difluorometil)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-ciclohexil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(3-cloro-6-metilpiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-ciclopentil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(3-cloro-4-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R,2S)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1*S*,2*R*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(ciclopropilmetil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(1-metoxibutan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpiridin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5- dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((cis)-3-metoxiciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona racémica;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2S*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(pentan-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2S*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2S*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2R*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((cis)-3-metoxiciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona racémica;

2-(biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*,1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(4-etil-3-hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilisotiazol-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(5-metilisotiazol-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

2-(3,6-dimetilpiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2,5-dimetilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-hidroxi-5-metilpiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(2-(difluorometil)fenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-hidroxi-3-metilpiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona; y

2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-D_3-tolil)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona;

y, opcionalmente, una o más sales, isótopos, N-óxidos, solvatos, y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de estos. o

un compuesto seleccionado a partir de:

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-yodoisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

o una sal, N-óxido, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) seleccionado del grupo que consiste en:

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(metil-d3)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

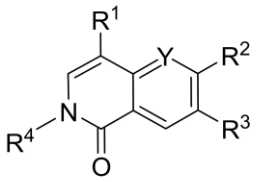
(R)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona; y

2-(2-(difluorometil)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

y, opcionalmente, una o más sales farmacéuticamente aceptables, isótopos, N-óxidos, solvatos, y estereoisómeros de estos.

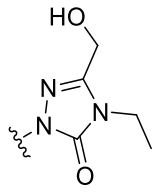
En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) que tiene la Fórmula (Za):



(Za), en donde

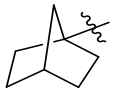
Y es CH o N;

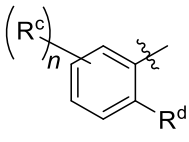
R^1 se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con OH, u OCH_3; alquenilo C_{2-6}; haloalquilo C_{1-6}; haloalquilo C_{1-6} sustituido con OH, u OCH_3; haloalquenilo C_{2-6}; $N(CH_3)_2$; cicloalquilo C_{3-6}; cicloalquilo C_{3-6} sustituido con alquilo C_{1-6}; y fenilo;

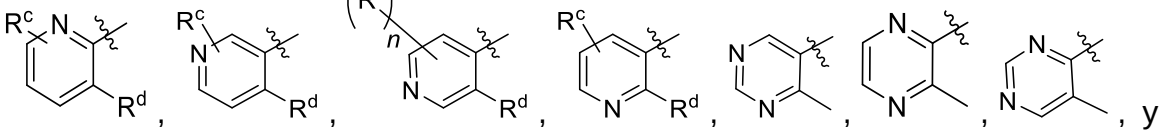
R^2 es  ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, CH_3, y OCH_3;

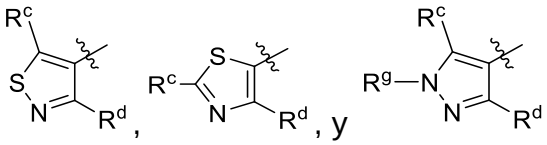
R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos OCH_3; cicloalquilo C_{3-6}; cicloalquilo C_{3-6} sustituido con CH_3 u OCH_3; CH_2-cicloalquilo C_{3-6}; y  ;





y



en donde

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3, SCH_3, y OCF_3; haloalquilo C_{1-6}; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3; NO_2; OH; O-CH_2CH_2OH; y O alquilo C_{1-6};

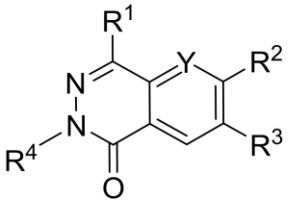
R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3, SCH_3, y OCF_3; haloalquilo C_{1-6}; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3; CN; y O alquilo C_{1-6};

R^g se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3, SCH_3, y OCF_3; haloalquilo C_{1-6}; y haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3; y

n es 1, o 2;

o una sal, solvato, estereoisómero, variante isotópica, o N-óxido farmacéuticamente aceptable de este.

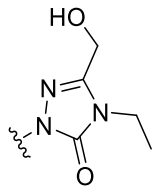
En una modalidad de la invención, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z) que tiene la Fórmula (Zb):



(Zb), en donde

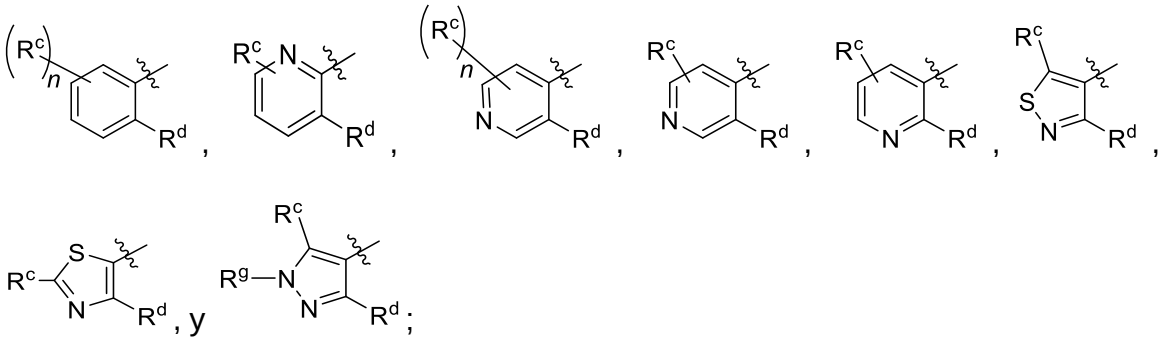
Y es CH o N:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6};

R^2 es  ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: H, halo y OCH_3;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

R^c se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3, SCH_3, y OCF_3; haloalquilo C_{1-6}; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3; y NO_2;

R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3, SCH_3, y OCF_3; haloalquilo C_{1-6}; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3; CN; y O alquilo C_{1-6};

R^g se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3, SCH_3, y OCF_3; haloalquilo C_{1-6}; y haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3; y

n es 1;

o una sal, solvato, estereoisómero, variante isotópica, o N-óxido farmacéuticamente aceptable de este.

A continuación se describirán compuestos ilustrativos de Fórmula (Z) útiles en los métodos de la invención haciendo referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y a los ejemplos que siguen. Los expertos reconocerán que para obtener los diversos compuestos de la presente descripción, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de manera que los sustituyentes que se desee usar en última instancia se transporten a través de un esquema de reacción con o sin protección de manera adecuada para obtener el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable usar, en lugar del último sustituyente deseado, un grupo adecuado que pueda transportarse mediante el esquema de reacción y reemplazar de manera adecuada con el sustituyente deseado. A menos que se especifique de cualquier otra manera, las variables son las definidas anteriormente, con referencia a la Fórmula (Z). Las reacciones pueden realizarse a una temperatura entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del solvente y, preferentemente, entre 0 °C y la temperatura de reflujo del solvente. Las reacciones pueden calentarse usando calentamiento convencional o calentamiento con microondas. Además, las reacciones pueden llevarse a cabo en recipientes de presión sellados por encima de la temperatura normal de reflujo del solvente.

Todas las abreviaturas usadas en los esquemas generales y ejemplos para la Fórmula (Z) son como se definen en la Tabla 1A. Las variables son como se definen en el alcance o como se definen específicamente en los esquemas generales.

Tabla 1A - Abreviaturas

Abreviatura	Nombre
Å	angstrom
ACN o MeCN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético glacial
AcOK	Acetato de potasio
$AgBF_4$	tetrafluoroborato de plata
$AlMe_3$	Trimetilaluminio
Ar	Argón
ac.	acuoso
$AuCl_3$	Cloruro de oro(III)
BCl_3	tricloruro de boro
Bn o Bzl	bencilo
Boc	terc-butoxicarbonilo
$(Boc)_2O$	Dicarbonato de di-terc-butilo
catacxium A Pd G2	cloro[(di(1-adamantil)-*N*-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)]paladio(II)
$CdCl_2$	cloruro de cadmio
Celite®	tierra de diatomeas
conc.	concentrado
CO_2	dióxido de carbono
$(COCl)_2$	cloruro de oxalilo
CuI	yoduro de cobre(I)
$Cu(OAc)_2$	acetato de cobre(II)
Cy_2NMe	*N,N*-diciclohexilmetilamina
Cs_2CO_3	Carbonato de cesio
DCC	*N,N'*-diciclohexil-carbodiimida
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DIPEA o DIEA	diisopropil-etil amina
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DEA	dietanolamina

Abreviatura	Nombre
DHP	3,4-dihidropirano
DMA	dimetilanilina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	dimetoxietano
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMP	peryodinano de Dess-Martin o 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-ona
DMSO	dimetilsulfóxido
Dppf o DPPF	1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
ES-API	ionización por electrorrociado a presión atmosférica
ESI	ionización por electrorrociado
$Et_3N.3HF$	trihidrofluoruro de trietilamina
EtOAc o EA	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
EtONa	etóxido de sodio
EtMgBr	bromuro de etilmagnesio
GCMS	cromatografía de gases-espectrometría de masa
h o hr(s)	hora u horas
H_2	gas hidrógeno
HCl	cloruro de hidrógeno
HPLC	cromatografía en líquido de alto rendimiento
HPA	ácido hipofosforoso
H_2SO_4	Ácido sulfúrico
i-PrMgCl	cloruro de isopropilmagnesio
IPA	isopropilamina
*i*PrOH	alcohol isopropílico o 2-propanol
aldehído isovalérico	3-metilbutanal
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de potasio
KI	Yoduro de potasio
$K_2OsO_4.2H_2O$	osmiato de potasio (VI) dihidratado
K_2CO_3	Carbonato de potasio
K_3PO_4	fosfato de potasio
LCMS o LC/MS	cromatografía líquida-espectrometría de masa
LiHMDS	Litio bis(trimetilsilil)amida
MeOH	Metanol
MeMgBr	bromuro de metilmagnesio
$Mg(ClO_4)_2$	perclorato de magnesio
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
MHz	megahertz
min.	minuto o minutos

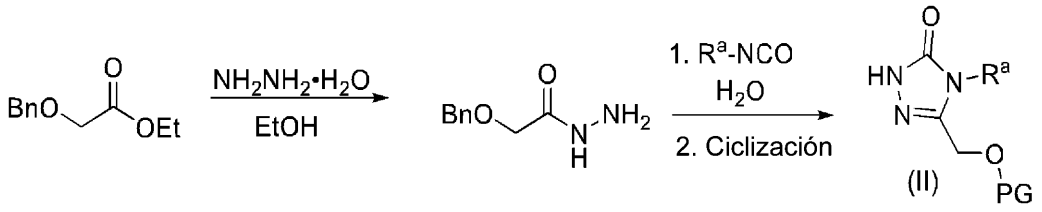
Abreviatura	Nombre
Ms	espectrometría de masa
$NaBH_4$	Borohidruro de sodio
NaHMDS	Sodio bis(trimetilsilil)amida
NaOH	Hidróxido de sodio
NaOEt	etóxido de sodio
$NaHCO_3$	Bicarbonato de sodio
Na_2CO_3	Carbonato de sodio
$NaIO_4$	peryodato de sodio
$NaNO_2$	nitrito de sodio
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
N_2	gas nitrógeno
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
$NH_2NH_2.H_2O$	monohidrato de hidrazina
NIS	N-yodosuccinimida
NH_4Cl	cloruro de amonio
NH_4HCO_3	bicarbonato amónico
$NH_3.H_2O$ o NH_4OH	hidróxido de amonio
NMR	resonancia magnética nuclear
$[Pd(alil)Cl]_2$	dímero de alilcloropaladio o bis(alil)diclorodipaladio o bis(alil)dicloropaladio o bis(alil)dicloropaladio o bis(alilcloropaladio) o dialildiclorodipaladio
$PdCl_2(PPh_3)_2$ o $Pd(PPh_3)_2Cl_2$	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis(trifenilofosfina)paladio
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio (II)
$P(tBu_3)PdG_2$ o tBu_3PPdG_2	cloro[(tri-*terc*-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)]paladio(II)
PE	éter de petróleo
PPh_3	trifenilfosfina
ppm	partes por millón
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ o $Pd(dppf)Cl_2$.DCM	complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro diclorometano)
Pd/C	Paladio en carbono
PG	grupo protector
RP	fase inversa
Ta o TA	temperatura ambiente
R_t	tiempo de retención
$RhCl(PPh_3)_3$ o $Rh(PPh_3)_3Cl$	catalizador de Wilkinson o clorotris(trifenilfosfina)rodio(I)
S	segundo o segundos
SFC	Cromatografía de fluido supercrítico
SiO_2	gel de sílice
$SOCl_2$	Cloruro de tionilo
O_2	gas oxígeno

Abreviatura	Nombre
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio o bromuro *tetra*-n-butilamonio
TBDPS	*terc*-butildifenfenilclorosilano
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBHP	hidroperóxido de terc-butilo
TBS	terc-butildimetilsililo
TES	trietilsilano
TIPS	triisopropilsilano
TEA o Et_3N	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
$TiCl_4$	tetracloruro de titanio
TLC	cromatografía de capa fina
TF_2NPh	N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida)
triflato	trifluorometanosulfonilo
Tf_2O	anhídrido tríflico o anhídrido trifluorometanosulfónico
TMSOiPr	isopropoxitrimetilsilano
(PTSA o pTsOH) o ácido tosílico	Ácido p-toluenosulfónico

EJEMPLOS PREPARATIVOS

Los compuestos ilustrativos de Fórmula (Z) útiles en los métodos de la invención se describirán ahora con referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general y a los ejemplos específicos que siguen.

ESQUEMA 1



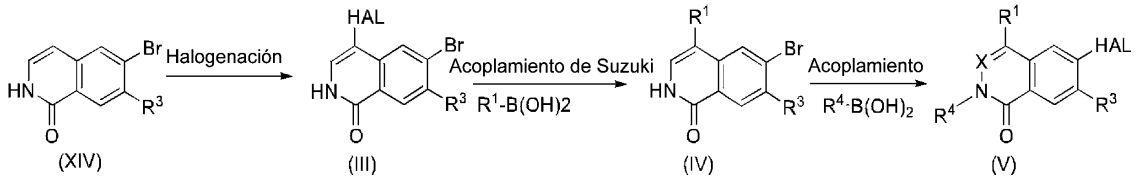
De acuerdo con el Esquema 1, un compuesto 1,2,4-triazol-5-(4H)-ona de la Fórmula (II), en donde PG es Bn, se prepara a partir de acetato de etilo 2-(benciloxi) en tres etapas.

En una primera etapa, se prepara acetohidrazida de 2-(benciloxi) mediante la reacción de acetato de etilo 2-(benciloxi) con hidrato de hidrazina, en un solvente adecuado tal como EtOH, y lo similar; a temperaturas que varían de 70-85 °C. Reacción del hidrazida con un isocianato de la Fórmula R^a-NCO, donde R^a es alquilo C_{1-6}, en un solvente adecuado tal como agua, y lo similar; proporciona la semicarbazida correspondiente. La ciclación subsiguiente de la semicarbazida con una base adecuada tal como NaOH, en un solvente adecuado tal como agua, proporciona un compuesto de la Fórmula (II), donde PG es Bn.

Un compuesto de la Fórmula (II), donde R^a es haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}; puede prepararse como se describió anteriormente usando un compuesto adecuadamente sustituido de la Fórmula R^a-NCO, donde R^a es haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}.

El intercambio de grupo protector de un compuesto de la Fórmula (II), donde PG es Bn a un compuesto de la Fórmula (II) donde PG es TBDPS, se logra en dos etapas usando metodologías establecidas, como las que se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3.° ed., John Wiley & Sons, 1999. En una primera etapa, la desprotección del grupo bencilo se logra en condiciones hidrogenolíticas conocidas por un experto en la técnica proporciona el alcohol. Por ejemplo, la desprotección se logra usando un catalizador de paladio tal como Pd/C, y lo similar; en H_2; en un solvente adecuado, tal como EtOH, MeOH, EtOAc, o una mezcla de estos, preferentemente EtOH; con o sin la presencia de HCl; durante un período de 4 a 72 horas. En una segunda etapa, la protección del alcohol correspondiente, como el éter de sililo, se logra con cloruro de *terc*-butildifenilsililo, una base adecuada tal como imidazol, dimetilaminopiridina, piridina, y lo similar; en un solvente tal como DMF, DCM y lo similar; a temperaturas que varían de 0 °C a temperatura ambiente; proporciona un compuesto de la Fórmula (II) donde PG es TBDPS.

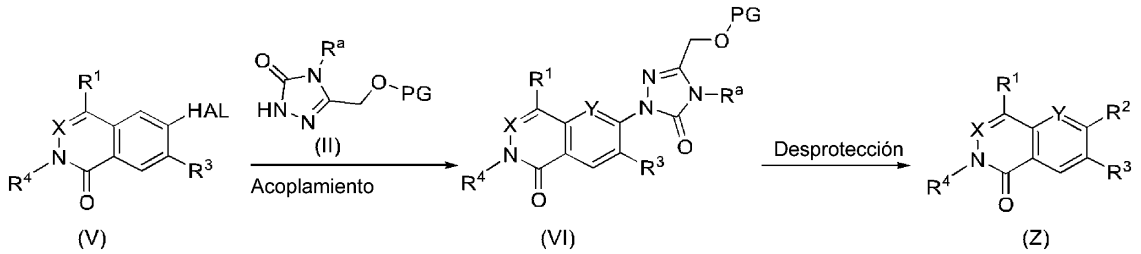
ESQUEMA 2



De acuerdo con el ESQUEMA 2, un compuesto de la Fórmula (XIV), donde R^3 es H se trata con un reactivo halogenante, tal como N-yodosuccinimida (NIS), y lo similar; en un solvente aprótico tal como acetonitrilo, y lo similar; en condiciones de calentamiento; para proporcionar el compuesto halogenado de la Fórmula (III), en donde HAL es yoduro. Un compuesto de la Fórmula R^1-$B(OH)_2$; se hace reaccionar bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por un experto en la técnica con un compuesto de la Fórmula (III), para proporcionar un compuesto de la Fórmula (IV). Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (III), donde HAL es yoduro, se hace reaccionar a un ácido borónico (o éster borónico) comercialmente disponible o sintéticamente accesible como R^1-$B(OH)_2$, donde R^1 es un alquenilo o arilo C_{2-6} sustituido opcionalmente como se define en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z); un catalizador de paladio tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II), tetrakis (trifenilfosfina)-paladio, y lo similar; una base adecuada tal como fosfato de potasio, Cs_2CO_3, y lo similar; en un solvente adecuado tal como dioxano, agua, etanol, o una mezcla de estos; para proporcionar un compuesto de la Fórmula (IV). Un compuesto de la Fórmula (IV), donde R^3 es H, se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula R^4-B $(OH)_2$; bajo condiciones de acoplamiento de Chan-Lam mediada por cobre (II) conocidas por un experto en la técnica, para proporcionar un compuesto de la Fórmula (V), donde HAL es bromuro, X es CH y R^3 es H. Por ejemplo, un compuesto de la

Fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula R^4-$B(OH)_2$, donde R^4 es como se define en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z); un catalizador tal como acetato de cobre (II), y lo similar; una base tal como piridina, NEt_3, y lo similar; en un solvente adecuado tal como DCM, ACN, dioxano, THF, y lo similar. para producir un compuesto de la Fórmula (V).

ESQUEMA 3



De acuerdo con el ESQUEMA 3, la reacción de aminación aromática de tipo Ullmann de un compuesto de la Fórmula (V), donde R^1 se sustituye opcionalmente con alquenilo C_{2-6}, R^3 es H, R^4 es fenilo sustituido adecuadamente como se describe en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z) y HAL es Br; con un compuesto nucleofílico disponible comercialmente o accesible sintéticamente de la Fórmula (II), en donde R^a es alquilo C_{1-6}; tales como triazolonas protegidas adecuadamente, donde PG se selecciona de: bencilo, 4-metoxi bencilo, o un alquil o aril silano, tal como TBDPS, TBS, TES o TIPS; en presencia del catalizador CuI y una diamina tal como trans-1,2-diaminociclohexano, y una base tal como K_3PO_4, K_2CO_3, Cs_2CO_3, $NaHCO_3$, trietilamina, y lo similar; en un solvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, DMSO, DMF, THF, ACN, y lo similar; proporciona un compuesto de la Fórmula (VI), donde X es CH e Y es CH.

Un compuesto de la Fórmula (VI), donde PG es Bn y R^1 es alquenilo C_{2-6}, se hace reaccionar bajo las condiciones de reacción de ciclopropanación de Simmons-Smith conocidas para un experto en la técnica para proporcionar un compuesto de la Fórmula (VI) donde R^1 es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con alquilo C_{1-6}. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (VI), donde R^1 es , se hace reaccionar con diyodometano; dietilzinc; en un solvente adecuado tal como tolueno y lo similar; a temperaturas que varían de 0 °C a temperatura ambiente; durante un período de 3 a 26 h; para proporcionar un compuesto de la Fórmula (VI), donde R^1 es ciclopropilo sustituido con CH_3.

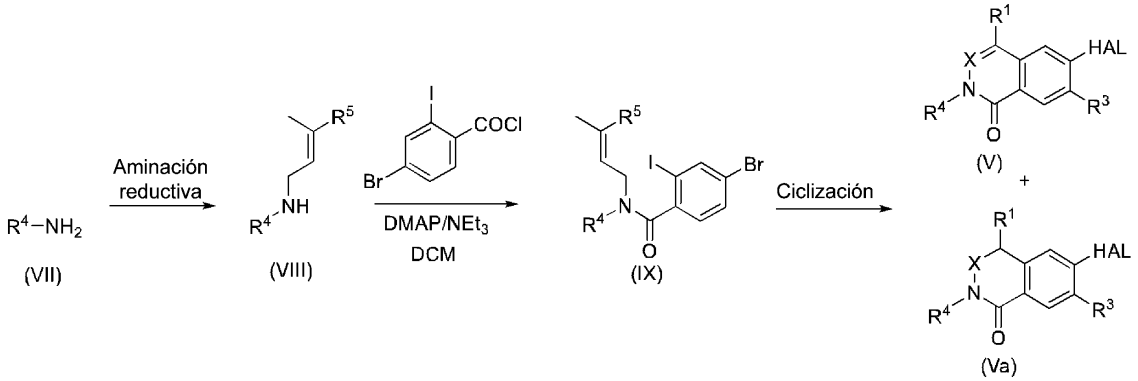
La desprotección posterior que usa las metodologías establecidas, tales como las que se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3.° ed., John Wiley & Sons, 1999), proporciona un compuesto de Fórmula (Z), donde X e Y son CH. Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (VI), donde R^3 es H, y PG es TBDPS, se desprotege usando condiciones conocidas por un experto en la técnica, preferentemente con TBAF en un solvente adecuado tal como THF, y lo similar. En un método preferido, el PG es TBDPS, y R^a es alquilo C_{1-6}. Alternativamente, la remoción de un grupo protector TBDPS se logra usando fluoruro de trihidrógeno de trietilamina ($Et_3N{\cdot}3HF$).

La eliminación del grupo protector de Bn se logra en presencia del gas de hidrógeno, en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono (Pd/C). La eliminación del grupo protector de Bn también se logra usando TFA, a una temperatura de aproximadamente 80 °C.

Un compuesto de Fórmula (Z), donde X es CH; Y es CH; R^2, R^3, R^4 se define cada uno como se describe en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z); y R^1 es alquenilo C_{2-6}, se reduce usando condiciones de hidrogenación conocidas para un

experto en la técnica, por ejemplo, reacción con Pd/C o catalizador de Wilkinson [$RhCl(PPh_3)_3$] bajo H_2; en un solvente adecuado, tal como MeOH, THF, EtOAc, y lo similar; proporciona un compuesto de Fórmula (Z), donde R^1 es alquilo C_{2-6}.

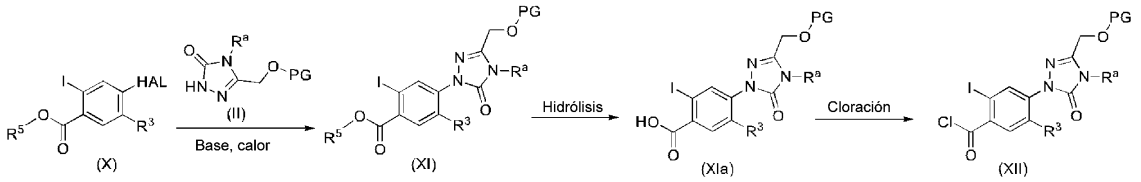
ESQUEMA 4



De acuerdo con el ESQUEMA 4, la aminación reductiva de un compuesto de la Fórmula (VII), con α, β-aldehído insaturado tal como 3-metil-2-butenal, 3-metilpent-2-enal, y lo similar; usando $TiCl_4$; y una base tal como trietilamina; en un solvente aprótico tal como diclorometano (DCM), y lo similar; proporciona un intermedio de enamina que posteriormente se reduce usando un agente reductor tal como $NaBH_4$, y lo similar; para proporcionar un compuesto de la Fórmula (VIII), donde R^5 es alquilo C_{1-4}, R^4 es como se define en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z); Un compuesto de la Fórmula (VIII) se acopla con cloruro de 4-bromo-2-yodobenzoil comercialmente disponible o sintéticamente asequible usando una base tal como trietilamina y 4-dimetilaminopiridina (DMAP); en un solvente aprótico anhidro tal como diclorometano (DCM), y lo similar; para proporcionar un compuesto de la Fórmula (IX). El tratamiento de un compuesto de la Fórmula (IX), con acetato de paladio (II), bromuro de tetrabutilamonio, y acetato de potasio bajo condiciones de reacción de Heck

al calor, proporciona los compuestos ciclizados intramoleculares de la Fórmula (V), en donde R^1 se sustituye opcionalmente con alquilo C_{2-6}, R^3 es H, X es CH, y HAL es Br; y (Va) en donde R^1 se sustituye opcionalmente con alquenilo C_{2-6}, R^3 es H, X es CH_2, y HAL es Br.

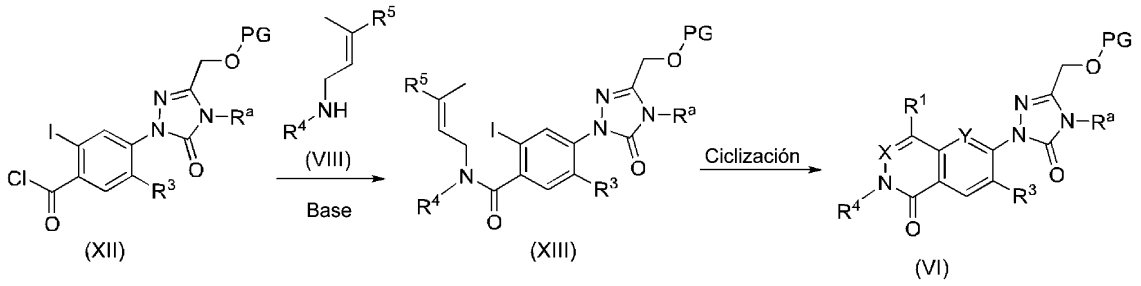
ESQUEMA 5



De acuerdo con el Esquema 5, la reacción de un compuesto comercialmente disponible o sintéticamente accesible de la Fórmula (X), donde HAL es F, R^3 es F, y R^5 es H o alquilo C_{1-4}; con un compuesto nucleofílico comercialmente disponible o sintéticamente accesible de la Fórmula (II), en donde R^a es alquilo C_{1-6}, tales como triazolonas adecuadamente protegidas, donde PG se selecciona de: bencilo, bencilo 4-metoxi, o un silano de arilo o alquilo tales como TBDPS, TBS, TES, o TIPS; en presencia de una base adecuada tal como K_3PO_4, K_2CO_3, Cs_2CO_3, $NaHCO_3$, trietilamina, y lo similar; en un solvente adecuado, tal como DMSO, DMF, THF, ACN, y lo similar; proporciona un compuesto de la Fórmula (XI). En un método preferido, el PG es Bn, y R^a es alquilo C_{1-6}. El éster de la Fórmula (XI), cuando R^5 es alquilo C_{1-4}, se hidroliza a su ácido correspondiente, bajo condiciones acídicas o básicas. Por ejemplo, el tratamiento del éster ter-butil (R^5 es *terc*-Bu) con TFA; o alternativamente, hidrólisis con una base como de NaOH, en un solvente acuoso, proporciona un compuesto de la Fórmula (Xia), donde R^5 es H. Un compuesto de la Fórmula (XIa) es clorado, usando las condiciones conocidas por un experto en la técnica, para

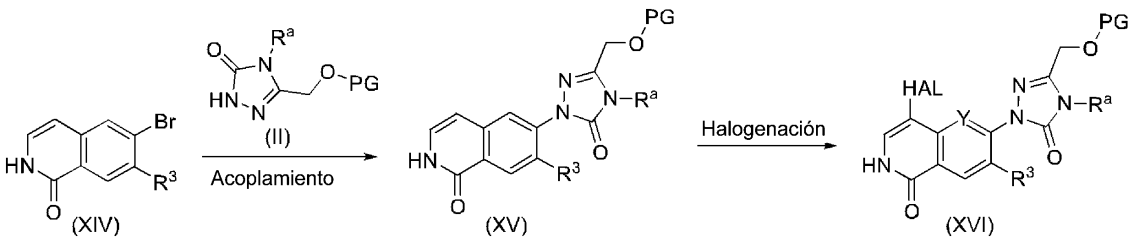
proporcionar el cloruro de acilo de la Fórmula (XII). Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (XIa) se calienta en $SOCl_2$; o se trata con cloruro de oxalilo en DCM.

ESQUEMA 6



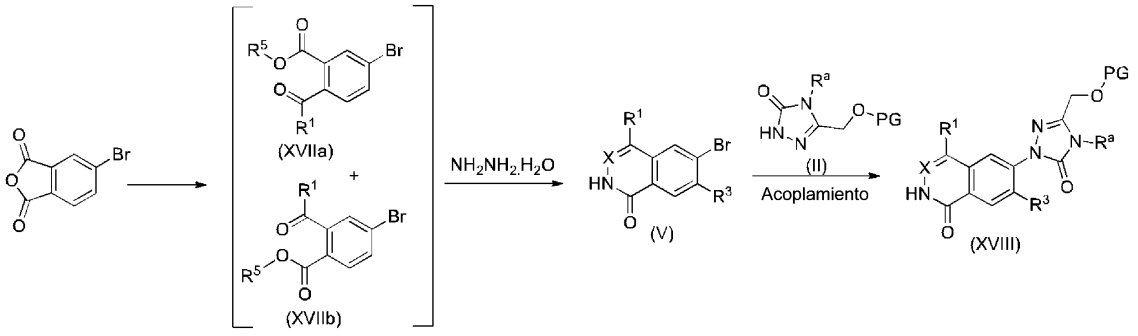
De acuerdo con el Esquema 6, un compuesto de la Fórmula (XII), donde R^3 es H o F, PG es Bn, y R^a es alquilo C_{1-6}; se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula (VIII), donde R^5 es alquilo de C_{1-4} usando una base tal como una mezcla de trietilamina (TEA) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP); en un solvente aprótico anhidro tal como diclorometano (DCM), y lo similar; para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XIII). Un compuesto de la Fórmula (VI), donde X es CH e Y es CH, se obtiene mediante tratamiento de un compuesto de la Fórmula (XIII), donde R^1 se sustituye opcionalmente con alquilo C_{1-6} como se describe en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z); con acetato de paladio (II), bromuro de tetrabutilamonio, y acetato de potasio bajo condiciones de reacción de Heck de calentamiento, que proporciona una mezcla de compuestos ciclizados intramoleculares, que después se separan para aislar un compuesto intermedio en donde R^1 es alquilo C_{2-6}, y R^3 es H o F.

ESQUEMA 7



De acuerdo con el Esquema 7, la reacción de aminación aromática tipo Ullmann de un compuesto de la Fórmula (XIV), donde R^3 es H o F, con un compuesto de la Fórmula (II); tales como triazolonas protegidas adecuadamente, donde PG se selecciona de: bencilo, 4-metoxi bencilo, o un alquil o aril silano, tal como TBDPS, TBS, TES o TIPS; de acuerdo con los métodos descritos anteriormente; proporciona un compuesto de la Fórmula (XV). En un método preferido, el PG es Bn, y R^a es alquilo C_{1-6}. Un compuesto de la Fórmula (XV) se trata con un reactivo halogenante tal como N-yodosuccinimida (NIS), y lo similar; en un solvente aprótico tal como acetonitrilo, y lo similar; en condiciones de calentamiento; proporciona un compuesto halogenado de la Fórmula (XVI), donde Y es CH y HAL es yoduro.

ESQUEMA 8

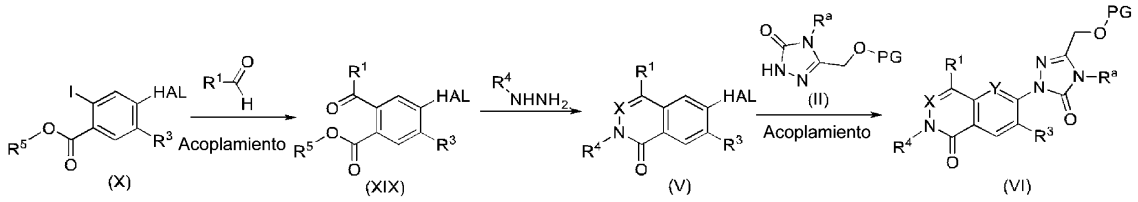


De acuerdo con el Esquema 8, los compuestos de la Fórmula (XVIIa) y (XVIIb) se preparan a partir de 5-bromoisobenzofurano-1,3-diona en dos etapas. 5-bromoisobenzofuran-1,3-diona se hace reaccionar con un reactivo de alquilo Grignard sustituido comercialmente disponible o sintéticamente accesible, tal como i-PrMgCl, EtMgBr, y lo similar; en la presencia de $CdCl_2$; en solvente aprótico como THF, y lo similar; seguido de un tratamiento posterior con un agente alquilante de la Fórmula R^5-I, donde R^5 es alquilo C_{1-4} (tales como yodometano o yodoetano); en la presencia de una base como K_2CO_3, CS_2CO_3, y lo similar; en un solvente aprótico, tal como DMF, DMSO, y lo similar; ofrece una mezcla de ésteres regio-isoméricos de la Fórmula (XVIIa) y (XVIIb), donde R^1 es un alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente De manera similar, los reactivos de arilo Grignard pueden usarse para proporcionar compuestos de la Fórmula (XVIIa) y (VXIIb), donde R^1 es un fenilo sustituido adecuadamente. Los regioisómeros de la Fórmula (XVIIa) y (XVIIb) no están separados, pero se usan directamente y se convierten en la (mezcla) ftalazinona correspondiente. Por ejemplo, una mezcla de la Fórmula (XVIIa) y la Fórmula (XVIIb) se tratan con exceso de hidrazina; en un solvente adecuado tal como etanol o metanol; a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente a 90 °C; durante un período de 6 a 20 horas. El compuesto de ftalazinona deseado de la Fórmula (V) puede separarse fácilmente del otro regioisómero por precipitación, cristalización, o purificarse por cromatografía ultrarrápida. Reacción de aminación aromática de tipo Ullmann de un compuesto de la Fórmula (V), con triazolona con protección adecuada de la Fórmula (II), donde R^a es alquilo C_{1-6}, y PG se selecciona de: bencilo, 4-metoxi bencilo, o un silano de arilo o alquilo tal como TBDPS, TBS, TES, o TIPS; en presencia del catalizador CuI y una diamina tal como trans-1,2-diaminociclohexano, y una base tal como K_3PO_4, K_2CO_3, Cs_2CO_3, $NaHCO_3$, trietilamina,

y lo similar; en un solvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, DMSO, DMF, THF, ACN, y lo similar; proporciona un compuesto de la Fórmula (XVIII), donde X es N.

Un compuesto de la Fórmula (XVIII), en donde R^1 es alquenilo C_{2-6}, se hace reaccionar bajo las condiciones de ciclopropanación como la reacción de Simmons-Smith conocidas por el experto en la técnica, para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XVIII) donde R^1 es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con alquilo C_{1-6}. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (XVIII), donde R^1 es alquenilo C_{2-6}, se hace reaccionar con diyodometano; dietilzinc; en un solvente adecuado tal como tolueno y lo similar; a temperaturas que varían de 0 °C a temperatura ambiente; durante un período de 24 a 26 h; para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XVIII), donde R^1 es ciclopropilo sustituido con CH_3.

ESQUEMA 9

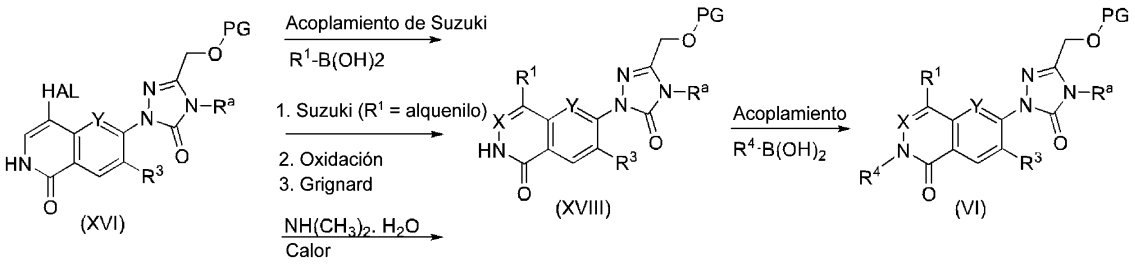


De acuerdo con el Esquema 9, un compuesto de la Fórmula (X), donde HAL es Br, R^3 es H, y R^5 es CH_3, se acopla en una reacción de carbonilación catalizada por paladio con un aldehído comercialmente disponible o sintéticamente accesible de la Fórmula R^1-CHO, donde R^1 es alquilo C_{1-6}; para proporcionar el compuesto de cetona correspondiente de la Fórmula (XIX) (una transformación similar ha sido reportada por Suchand et al en *J. Org. Chem.* 2016, 81, 6409−6423). Por ejemplo, la reacción de metil-4-bromo-2-yodobenzoato con isobutilaldehido; en la presencia de un catalizador

de paladio tal como $Pd(OAc)_2$; Ag_2O; y un agente oxidante tal como solución acuosa de terc-butil hidroperóxido (TBHP); a una temperatura de aproximadamente 120 °C; durante un período de 10-14 h; se proporcionó metil-4-bromo-2-isobutirilbenzoato. Un compuesto de cetona de la Fórmula (XIX) se hace reaccionar con hidracina R^4-$NHNH_2$, donde R^4 es arilo sustituido adecuadamente tal como 2-cloro-6-fluorofenilhidracina; para proporcionar un compuesto de la Fórmula (V), donde X es N. La reacción de aminación aromática de tipo Ullman de un compuesto de la Fórmula (V) con una triazolona (II) adecuadamente protegida, como se describió anteriormente, proporciona un compuesto de la Fórmula (VI), donde Y es CH y R^1 se selecciona de alquilo C_{1-6}.

Un compuesto de la Fórmula (VI), donde Y es CH y R^1 es fenilo y X es N, puede prepararse de una manera similar, usando métodos previamente descritos por acoplamiento de metil-4-bromo-2-yodobenzoato con un aldehído comercialmente disponible o sintéticamente accesible de la Fórmula R^1-CHO, donde R^1 es fenilo.

ESQUEMA 10



De acuerdo con el Esquema 10, un compuesto de la Fórmula R^1-$B(OH)_2$; se hace reaccionar bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas par el experto en la técnica, con un compuesto de la Fórmula (XVI), para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XVIII), donde X es CH. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (XVI), donde Y

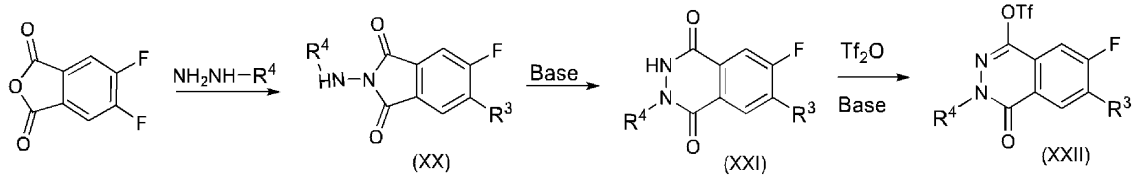
es CH y HAL es yoduro, se hace reaccionar con un ácido borónico (o éster borónico) comercialmente disponible o sintéticamente accesible tal como R^1-$B(OH)_2$, donde R^1 es un alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo o arilo C_{3-6} sustituido opcionalmente, como se define en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z); un catalizador de paladio tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), y lo similar; una base adecuada tal como fosfato de potasio, Cs_2CO_3, y lo similar; en un solvente adecuado tal como dioxano, agua, etanol, o una mezcla de estos; para proporcionar un compuesto del compuesto de la Fórmula (XVIII), donde X es CH. Se ha observado que durante la reacción de acoplamiento, como se describió anteriormente, la pérdida de yoduro durante las condiciones de reacción proporcionaron un compuesto de la Fórmula (XVIII), donde X es CH, y R^1 es H. Un compuesto de la Fórmula (XVIII), donde X es CH o N, se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula R^4-$B(OH)_2$; bajo condiciones de acoplamiento de Chan-Lam mediada por cobre (II) conocidas por un experto en la técnica, o como se describió anteriormente, para proporcionar un compuesto de la Fórmula (VI), donde X es CH o N, R^1 es alquenilo C_{2-6} sustituido opcionalmente, R^3 es H o F, y R^4 es un fenilo sustituido adecuadamente como se describió en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z);.

Un compuesto de la Fórmula (XVIII), donde R^1 es $N(CH_3)_2$ se prepara a partir de un compuesto de la Fórmula (XVI), donde HAL es Br y PG es Bn. Reacción de un compuesto de la Fórmula (XVI) con una amina bs tal como $NH(CH_3)_2$ en agua; a una temperatura de aproximadamente 110 °C; durante un período de 96 horas; proporciona un compuesto de la Fórmula (XVIII) donde R^1 es $N(CH_3)_2$, y R^a es alquilo C_{1-6}. Un compuesto de Fórmula (Z), donde R^1 es $N(CH_3)_2$ se prepara de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

Un compuesto de la Fórmula (XVIII), donde R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con OH, se prepara a partir de un compuesto de la Fórmula (XVIII), donde R^1 es alquenilo C_{2-6},

y PG es Bn en dos etapas. En una primera etapa, la reacción de un compuesto de la Fórmula (XVIII), donde R^1 es , bajo condiciones oxidantes tales como $NaIO_4$, y $K_2OsO_4,2H_2O$ u OsO_4; en un solvente adecuado tal como THF/H_2O; a temperaturas que varían de 0 °C a temperatura ambiente; durante un período de 48 a 72 horas; proporciona un compuesto intermedio de cetona. En una segunda etapa, la reacción del compuesto intermedio de cetona con un reactivo de Grignard tal como bromuro de metilmagnesio; en un solvente adecuado tal como éter dietilo; a temperaturas que varían de 0 °C a temperatura ambiente; durante un período de 3 a 30 horas; proporciona un compuesto de la Fórmula (XVIII), donde R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con OH.

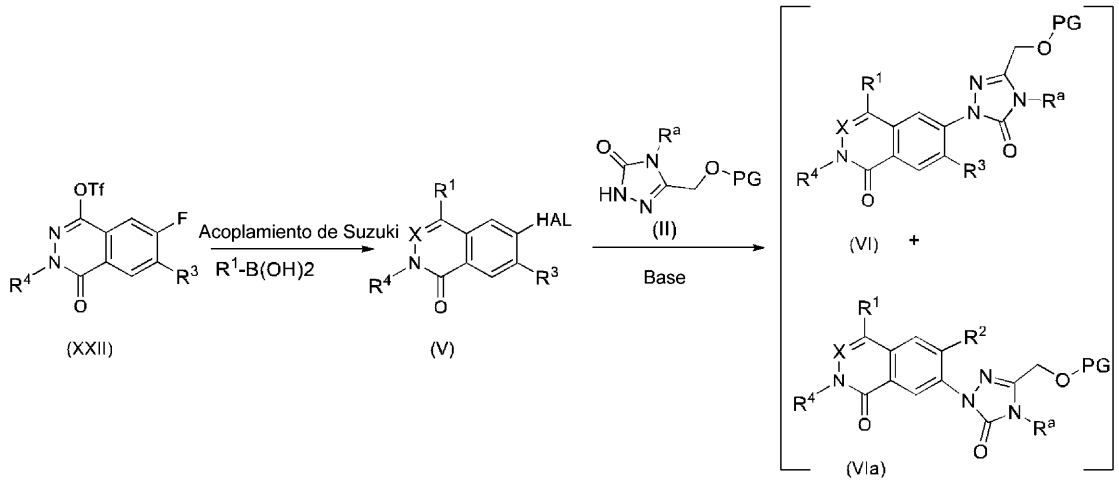
ESQUEMA 11



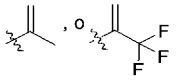
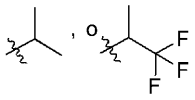
De acuerdo con el Esquema 11, el anhídrido 4,5-difluoroftálico se hace reaccionar con un compuesto de hidrazina de la Fórmula R^4-$NHNH_2$, donde R^4 es un fenilo o heteroarilo sustituido adecuadamente, tal como clorhidrato de (2-cloro-6-fluorofenilo)hidrazina; en ácido acético; a una temperatura de aproximadamente 125 °C; durante un período de aproximadamente 1,5 h para obtener un compuesto de la Fórmula (XX), donde R^3 es F. La reorganización de un compuesto de la Fórmula (XX) ofrece un compuesto de expansión del anillo de la Fórmula (XXI), en condiciones básicas tales como etóxido de sodio o metóxido de sodio; en un solvente prótico tal como etanol, metanol, y lo

similar; a temperatura ambiente; durante un período de aproximadamente 1,5 horas. La derivación de un compuesto de la Fórmula (XXI), con un grupo saliente con base de sulfonato tal como trifluorometanosulfonilo (triflato), se logra mediante la reacción con un agente triflante tal como anhídrido trifluorometanosulfónico (Tf_2O), una base tal como trietilamina (TEA), piridina, y lo similar, en un solvente adecuado tal como DCM y lo similar, para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XXII). Pueden usarse agentes triflantes más moderados tales como N-fenilbis (trifluorometanesufonimida) (TF_2NPh), una base tal como TEA, DIEA, y lo similar, en un solvente adecuado tal como DCM, y lo similar.

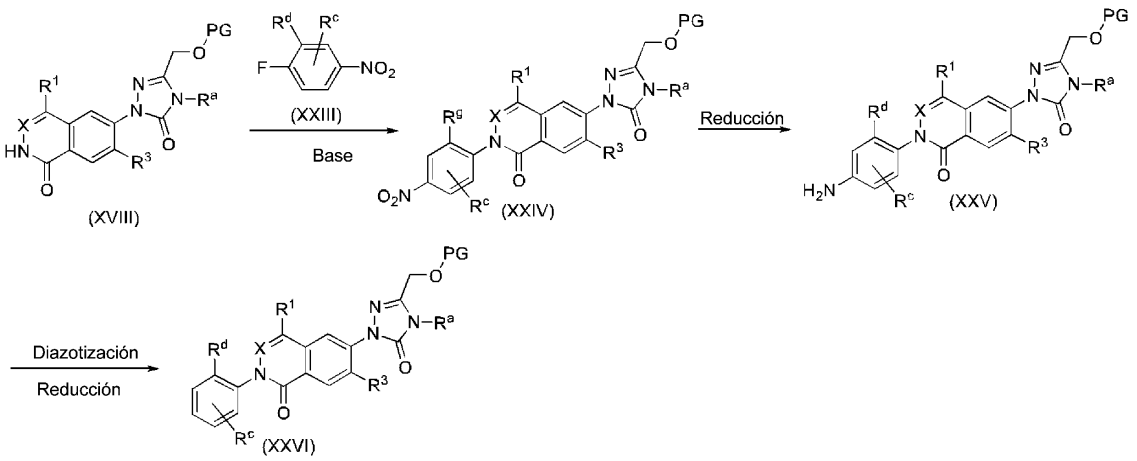
ESQUEMA 12



De acuerdo con el ESQUEMA 12, un compuesto de la Fórmula R^1-$B(OH)_2$; se hace reaccionar en condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas anteriormente, con un compuesto de la Fórmula (XXII), para proporcionar un compuesto de la Fórmula (V), donde X es N. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (XXII), se hace reaccionar un ácido borónico (o éster borónico) comercialmente disponible o sintéticamente accesible tal como

R^1-$B(OH)_2$, donde R^1 es un alquenilo C_{2-6} o haloalquenilo C_{2-6} como se define en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z); un catalizador de paladio tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) o dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), y lo similar; una base adecuada tal como fosfato de potasio, Cs_2CO_3, K_2CO_3, y lo similar; en un solvente adecuado tal como dioxano, agua, etanol, o una mezcla de estos; para proporcionar un compuesto del compuesto de la Fórmula (V). Un compuesto de la Fórmula (V), donde R^1 es alquilo C_{2-6} o haloalquilo C_{2-6}, se prepara fácilmente por hidrogenación selectiva de un compuesto de la Fórmula (V), donde R^1 es alquenilo C_{2-6} o haloalquenilo C_{2-6}. Por ejemplo, la reacción de un compuesto de la Fórmula (V), donde R^1 es  , bajo condiciones de hidrogenación que usan un catalizador tal como Pd/C y lo similar, en un solvente adecuado tal como EtOAc, y lo similar; bajo una atmósfera de gas hidrógeno (20-45 psi) a temperatura ambiente; durante un período de 4 a 24 horas; proporciona un compuesto de la Fórmula (V), donde R^1 es  . La reacción de un compuesto de la Fórmula (V), con una triazolona adecuadamente protegida de la Fórmula (II), usando las condiciones descritas anteriormente, proporciona una mezcla de compuestos de la Fórmula (VI) y (VIa) que se pueden separar antes o después de la desprotección del grupo protector.

ESQUEMA 13

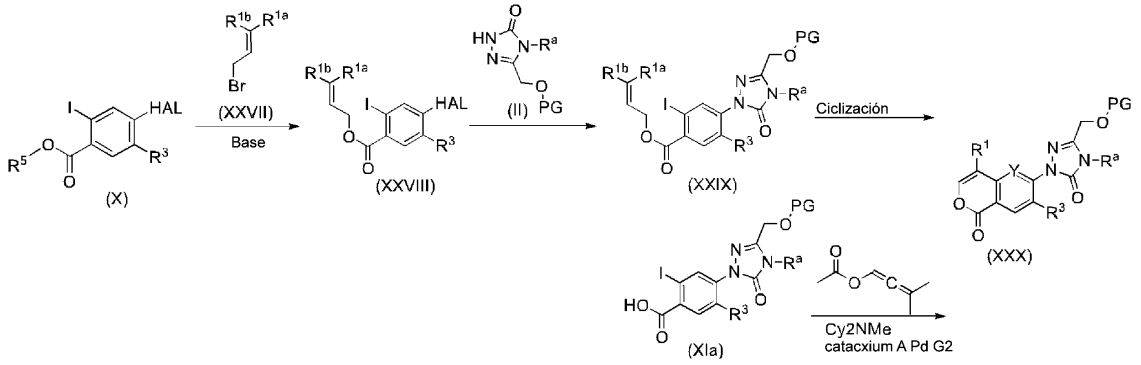


De acuerdo con el ESQUEMA 13, la N-arilación de un compuesto de la Fórmula (XVIII) se logra por la reacción de un compuesto de fluoro adecuadamente sustituido, comercialmente disponible o sintéticamente accesible de la Fórmula (XXIII), donde R^c y R^d son como se definen en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z). Un compuesto de la Fórmula (XVIII), donde R^1 es H, alquenilo C_{2-6}, haloalquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con alquilo C_{1-6}, y X es CH o N, se hace reaccionar bajo las condiciones de reacción de desplazamiento nucleofílico, con un compuesto de flúor comercialmente disponible o sintéticamente accesible de la Fórmula (XXIII); en presencia de una base, tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, y lo similar; en solvente aprótico, tal como DMF, DMSO, y lo similar; a temperaturas que varían de 65 a 100 °C; para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XXIV).

La reducción del compuesto de la Fórmula (XXIV) se logra usando zinc o hierro y NH_4Cl; en un solvente mezclado de metanol y agua; para proporcionar un compuesto de amino de la Fórmula (XXV).

Diazotización de un compuesto en la Fórmula (XXV) con $NaNO_2$; en una solución acuosa acídica u otros reactivos de nitrito; en un solvente orgánico tal como EtOH y lo similar; a una temperatura de 0 °C; y posteriormente la reducción de grupo diazo con zinc a temperaturas que varían de 0 a 85 °C; o por tratamiento con H_3PO_2; proporciona un compuesto de la Fórmula (XXVI), donde R^c y R^d son como se define como se describe en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z);

ESQUEMA 14



De acuerdo con el Esquema 14, un compuesto de la Fórmula (X), donde HAL es F, R^5 es H y R^3 es F, se hace reaccionar con un compuesto comercialmente disponible o sintéticamente accesible de la Fórmula (XXVII), donde R^{1a} y R^{1b} son cada una independientemente H o alquilo C_{1-4}, tal como 1-bromo-3-metil-2-buteno; en la presencia de una base tal como K_2CO_3, CS_2CO_3, y lo similar; en un solvente adecuado, tal como DMSO, DMF, THF, ACN, y lo similar; para proporcionar un compuesto éster de la Fórmula (XXVIII), donde R^3 es F, y HAL es F. Un compuesto de la Fórmula (XXVIII), donde R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente a partir de haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6}, puede elaborarse de manera similar. La reacción de un éster de la Fórmula (XXVIII) con una

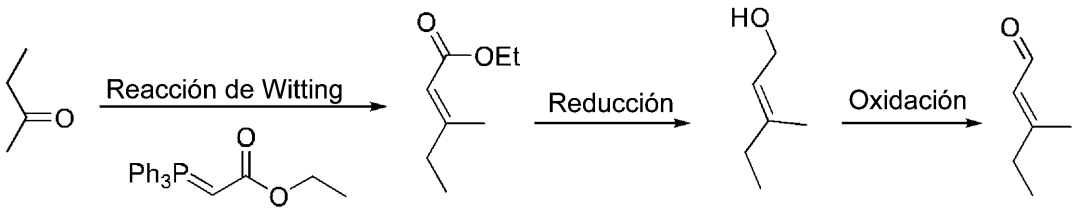
triazolona protegida adecuadamente de la Fórmula (II); en presencia de una base adecuada tal como K_3PO_4, K_2CO_3, Cs_2CO_3, $NaHCO_3$, trietilamina, y lo similar; en un solvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, DMSO, DMF, THF, ACN, y lo similar; proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIX). En un método preferido, el PG es Bn, y R^a es alquilo C_{1-6}. Un compuesto de la Fórmula (XXIX), donde R^3 es H o F, experimenta una ciclización intramolecular bajo condiciones de reacción de Heck, tales como el uso de un catalizador tal como cloro[(tri-*terc*-butilfosfina)-2-(2 aminobifenilo)]paladio(II) ($P(tBu_3)PdG_2$), N-ciclohexilo-N-metil-ciclohexanamina, en un solvente adecuado tal como tolueno, y lo similar; a una temperatura de aproximadamente 15 a 80 °C; durante un período de aproximadamente 18 a 36 horas; para proporcionar un compuesto de isocumarina de la Fórmula (XXX), donde Y es CH y R^1 es isopropilo, R^3 es H o F, R^a y PG se definen como se describió anteriormente.

Un compuesto de isocumarina de la Fórmula (XXX), donde R^1 se prepara a partir de un compuesto de la Fórmula (XIa) y acetato de metilbuta-1,2-dien-1-ilo. El acetato de metilbuta-1,2-dien-1-ilo está disponible comercialmente o se prepara en dos etapas a partir de 2-metil-3-butin-2-ol. El anhídrido acético se hace reaccionar con 2-metil-3-butin-2-ol, en la presencia de un catalizador tal como $Mg(ClO_4)_2$; en un solvente adecuado tal como DCM y lo similar; para proporcionar acetato de 2-metilbut-3-in-2-ilo. El acetato de 2-metilbut-3-in-2-ilo se hace reaccionar con una cantidad catalítica de un ácido de Lewis, tal como $AgBF_4$, $AgClO_4$, $PtCl_2$, y lo similar; para proporcionar acetato de 3-metilbuta-1,2-dien-1-ilo. El acetato de 3-metilbuta-1,2-dien-1-ilo se acopla con un compuesto de la Fórmula (XIa), donde R^5 es H, usando ciclización intermolecular en condiciones de reacción de Heck como se describió anteriormente, tal como al usar un catalizador tal como Catacxium A Pd G2, y acetato Cy_2NMe de paladio (II), reactivo de transferencia de fase como bromuro de tetrabutilamonio,

y una base como acetato de potasio, en un solvente adecuado tal como DMF, y lo similar; a una temperatura de 70 a 90 °C; durante un período de 10 a 16 horas; para proporcionar el compuesto de isocumarina de la Fórmula (XXX), donde Y es CH y R^1 es .

Un compuesto de la Fórmula (XXX), donde Y es CH y R^1 es se reduce selectivamente en condiciones de hidrogenación que usan un catalizador tal como el catalizador de Wilkinson [$RhCl(PPh_3)_3$] y lo similar, en un disolvente adecuado tal como THF, y lo similar; a temperatura ambiente, proporciona un compuesto de isocumarina de la Fórmula (XXX), en donde R^1 es isopropilo.

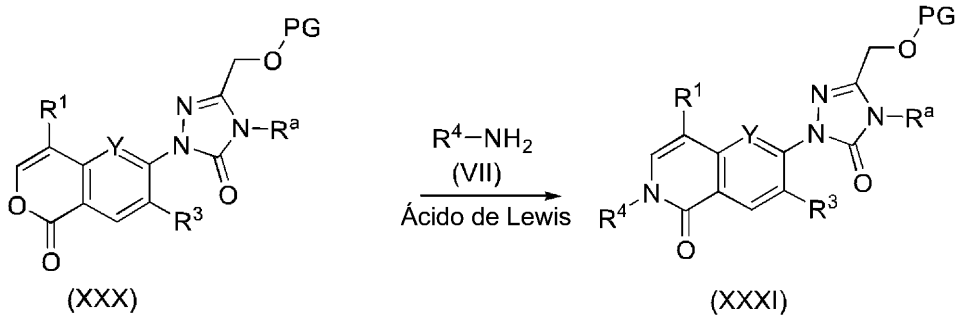
ESQUEMA 15



De acuerdo con el Esquema 15, la 2-butanona se convierte en etil 3-metilpent-2-enoato usando condiciones de reacción de Wittig conocidas por un experto en la técnica. Por ejemplo, la 2-butanona se hace reaccionar con un yoduro de trifenil fosfonio tal como (carbetoximetileno) trifenilfosforano, con o sin un aditivo tal como ácido benzoico, LiCl, y dodecil sulfato de sodio (SDS), y lo similar, en un solvente adecuado tal como tolueno, a temperaturas en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente, durante un período de 12-24 h. Se reduce etil 3-metilpent-2-enoato a 3-metilpent-2-en-1-ol usando un agente reductor adecuado tal como DIBAL-H, en un solvente

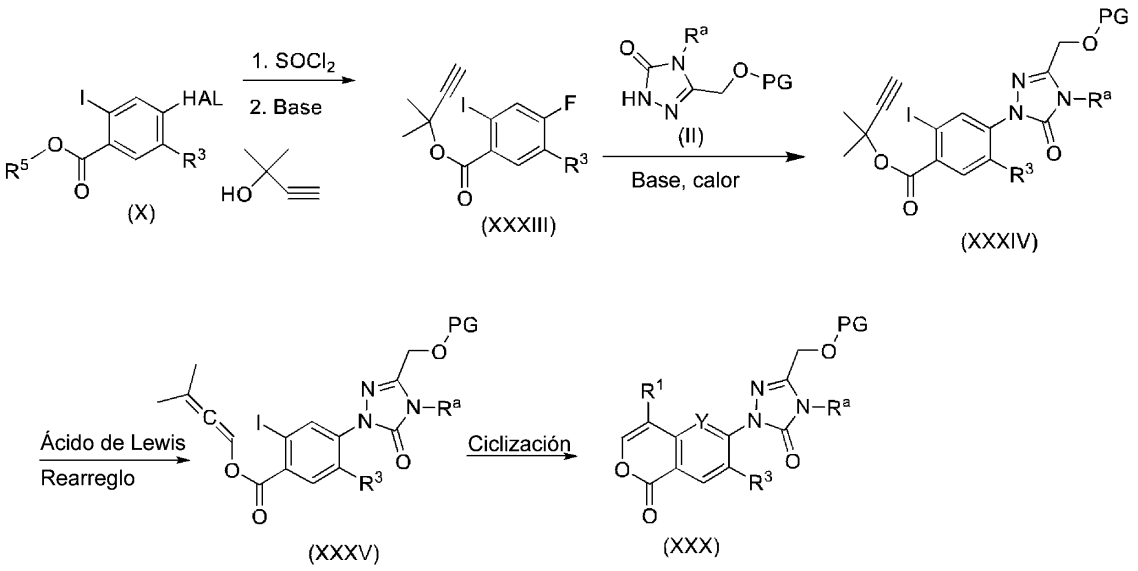
adecuado tal como tolueno, y lo similar, a temperaturas que varían de -78 °C a temperatura ambiente. 3-metilpent-2-en-1-ol se oxida a 3-metilpent-2-enal usando condiciones de oxidación conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, DMP (peryodinano de Dess-Martin), SO_3-piridina, condiciones de Swern [$(COCl)_2$, DMSO, Et_3N], PCC y lo similar, en un solvente tal como EtOAc, DMSO, DCM y lo similar, a temperaturas que varían de aproximadamente -78 °C a temperatura ambiente (aproximadamente 23 °C). En un método preferido, el 3-metilpent-2-en-1-ol se oxida a 3-metilpent-2-enal con peryodinano Dess-Martin, en DCM, a 25 °C durante un período de 1-4 h.

ESQUEMA 16



De acuerdo con el Esquema 16, una isocumarina del compuesto de la Fórmula (XXX), donde Y es CH, se hace reaccionar con un compuesto amina comercialmente disponible o sintéticamente accesible de la Fórmula R^4-NH_2, donde R^4 es como se define en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z); un ácido de Lewis tal como $AlMe_3$, $AlCl_3$, y lo similar; en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM, tolueno, y lo similar; para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XXXI), donde Y es CH, y R^1, R^3, R^4 y R^a se definen como se describe en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z).

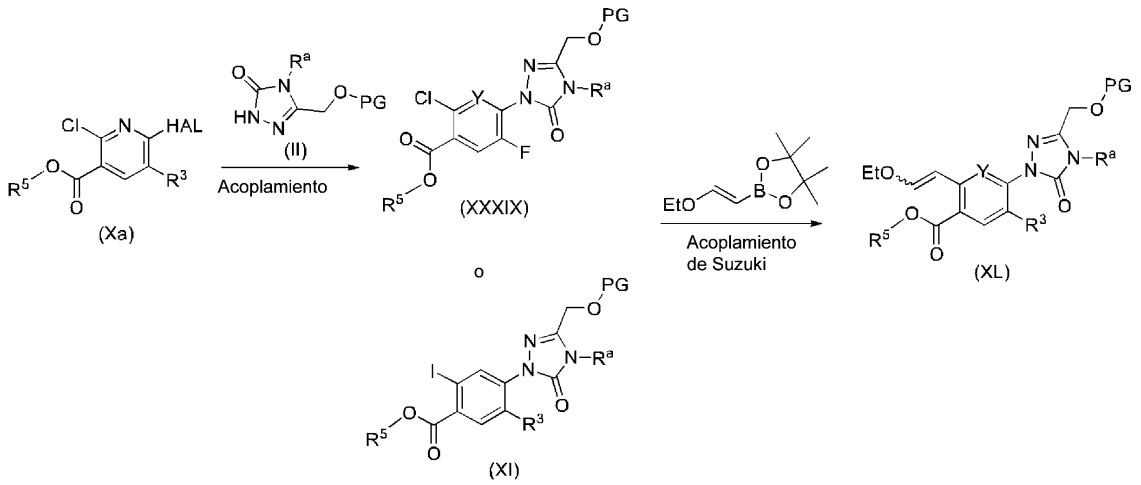
ESQUEMA 17



Un compuesto de isocumarina de la Fórmula (XXX) puede prepararse de acuerdo con el Esquema 17. El cloruro de 4,5-difluoro-2-yodobenzoilo se prepara a partir de un compuesto de la Fórmula (X), donde HAL es F, R^5 es H y R^3 es F, usando condiciones conocidas por un experto en la técnica tales como cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, en la presencia de una cantidad catalítica de DMF, en un solvente adecuado tal como un solvente no polar aprótico tal como diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (ACN), tolueno, y lo similar, a temperaturas que varían de 0 °C a temperatura ambiente para formar cloruro de 4,5-difluoro-2-yodobenzoilo. El cloruro de 4,5-difluoro-2-yodobenzoilo puede hacerse reaccionar con 2-metilbut-3-in-2-ol comercialmente disponible o sintéticamente accesible, en la presencia de una base tal como trietilamina y DMAP; en un solvente adecuado tal como DCM y lo similar; para producir un compuesto de la Fórmula (XXXIII). Un compuesto de la Fórmula (XXXIII) puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula (II) como se describió previamente para proporcionar

un compuesto de la Fórmula (XXXIV). El tratamiento de un compuesto de la Fórmula (XXXIV) con una cantidad catalítica de un ácido de Lewis tal como $AgClO_4$, $PtCl_2$, y lo similar; para proporcionar el compuesto reorganizado de la Fórmula (XXXV). Un compuesto de la Fórmula (XXXV), donde R^3 es H o F, puede someterse a una ciclización intramolecular en condiciones de reacción de Heck, tales como el uso de un catalizador tal como acetato de paladio (II), un reactivo de transferencia de fase como bromuro de tetrabutilamonio, y una base como acetato de potasio, en un solvente adecuado tal como DMF, y lo similar; a una temperatura de 70 a 90 °C; durante un período de 1 a 3 horas; para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XXX), donde Y es CH.

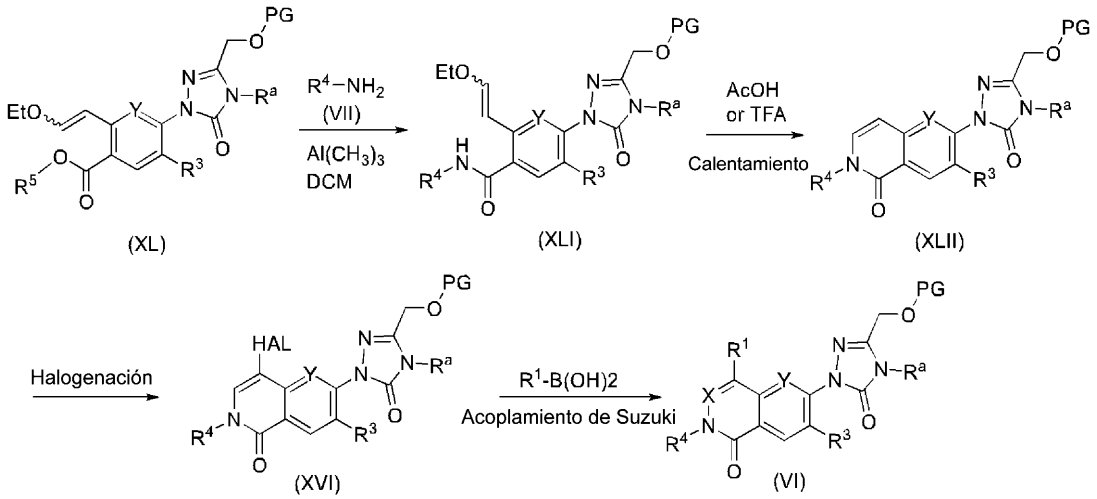
ESQUEMA 18



De acuerdo con el Esquema 18, un compuesto de la Fórmula (Xa), donde HAL es Cl, R^5 es $CH(CH_3)_2$, y R^3 es F, está comercialmente disponible o sintéticamente accesible de acuerdo con los métodos descritos en Chen, et al, publicación de patente de los EE. UU. núm. US2016-0176869. La reacción de un compuesto de la Fórmula (Xa) con un compuesto

nucleofílico disponible comercialmente o accesible sintéticamente de la Fórmula (II), donde PG es bencilo y R^c es alquilo C_{1-6}; en presencia de una base tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, $NaHCO_3$, trietilamina, y lo similar; en un solvente adecuado tal como dimetilsulfóxido (DMSO), DMF, THF, ACN y lo similar; proporciona un compuesto de la Fórmula (XXXIX), donde Y es N. Un compuesto de la Fórmula (XXXIX) o de la Fórmula (XI), donde R^3 es F, y R^5 es alquilo C_{1-4}; se hace reaccionar un éster de pinacol de ácido 1-etoxieteno-2-borónico comercialmente disponible; un catalizador de paladio tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), dicloruro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II), y lo similar; una base adecuada tal como Cs_2CO_3 y lo similar; en un solvente adecuado tal como dioxano, agua, etanol, o una mezcla de estos; usando calentamiento convencional o por microondas; para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XL), donde Y es N o CH;

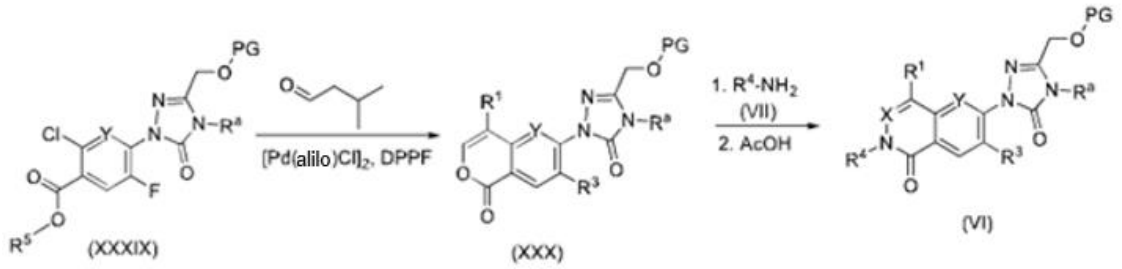
ESQUEMA 19



De acuerdo con el ESQUEMA 19, un compuesto de la fórmula R^4-NH_2, donde R^4 es como se define en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z); se hace

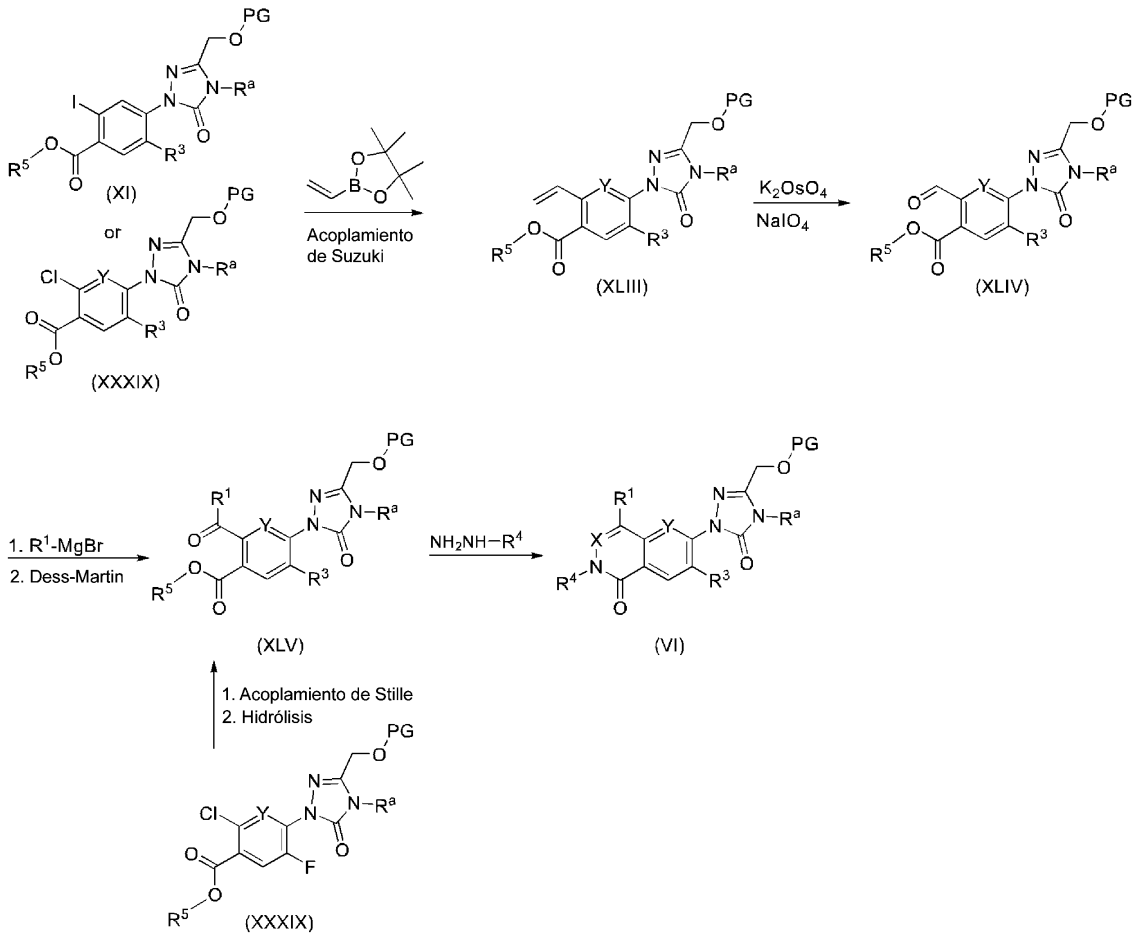
reaccionar con trimetilaluminio; en un solvente adecuado tal como diclorometano, tolueno, o una mezcla de estos; la solución resultante se combina con un compuesto de la Fórmula (XL), donde Y es CH o N; para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XLI). Un compuesto de la Fórmula (XLI), donde Y es CH o N, se trata con ácido acético o ácido trifluoroacético en condiciones de calentamiento entre 50 °C a 90 °C, para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XLII). Un compuesto de la Fórmula (XLII) se halogena usando *N*-bromosuccinimida en dimetilformamida anhidra a temperatura ambiente, para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XVI), donde HAL es Br. Un compuesto de la Fórmula R^1-$B(OH)_2$; se hace reaccionar bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas para un experto en la técnica, o como se describió previamente con un compuesto de la Fórmula (XVI), para proporcionar un compuesto de la Fórmula (VI), donde R^1 es un alquenilo C_{2-6}, haloalquenilo o arilo C_{2-6}, sustituido opcionalmente como se define en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z). Un compuesto de la Fórmula (VI), donde R^1 es un alquenilo C2-6 o haloalquenilo C2-6 opcionalmente sustituido se hace reaccionar en condiciones de hidrogenación usando el catalizador de Wilkinson ($(PPh_3)_3RhCl$) para proporcionar un compuesto de la Fórmula (VI), donde R^1 es alquilo C_{2-6} o haloalquilo C_{2-6}.

ESQUEMA 20



De acuerdo con el Esquema 20, 3-metilbutanal se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula (XXXIX), donde Y es N y R^5 es $CH(CH_3)_2$, con un catalizador de paladio tal como dímero de cloruro de alilpaladio(II), y lo similar; un ligando tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), y lo similar; una base adecuada tal como Cs_2CO_3 y lo similar; en la presencia de un depurador de agua tal como tamiz molecular (4A); en un solvente adecuado tal como dioxano de este; para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XXX), donde R^1 es isopropilo Un compuesto de la Fórmula R^4-NH_2, donde R^4 es como se define en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z); se hace reaccionar con trimetilaluminio; en un solvente adecuado tal como diclorometano, tolueno, o una mezcla de estos; la solución resultante se combina con un compuesto de la Fórmula (XXX), seguido por el tratamiento posterior con ácido acético bajo temperatura de calentamiento de 80-100 °C por un periodo de tiempo en el intervalo de 5 a 24 horas; para proporcionar un compuesto de la Fórmula (VI). en donde X es CH, Y es N, R^1 es isopropilo, R^3 es F.

ESQUEMA 21



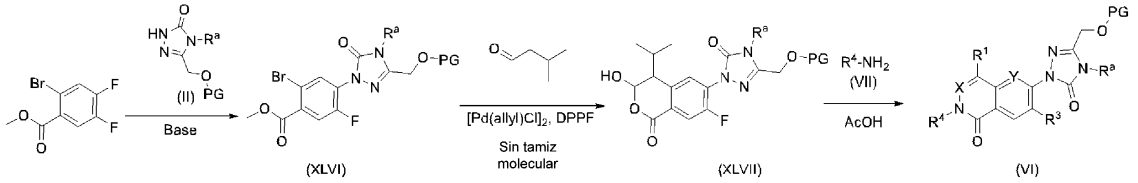
De acuerdo con el Esquema 21, un compuesto de la Fórmula (XXXIX), donde R^3 es F, y R^5 es alquilo C_{1-4}; se hace reaccionar un éster de pinacol de ácido vinilborónico comercialmente disponible; un catalizador de paladio tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) o complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II), y lo similar; una base adecuada tal como Cs_2CO_3 y lo similar; en un solvente adecuado tal como dioxano, agua, etanol, o una mezcla de estos; para proporcionar un compuesto del compuesto de la Fórmula (XLIII), donde Y es N o CH. El grupo vinilo en un compuesto de la Fórmula (XLIII) se convierte selectivamente en un grupo aldehído de la

Fórmula (XLIV) usando osmato potásico (VI) dihidrato/ peryodato sódico, o ozonólisis, y lo similar. Un compuesto de la Fórmula (XLIV) se hace reaccionar con un reactivo de alquilo Grignard sustituido comercialmente disponible o sintéticamente accesible, tal como i-PrMgCl, y lo similar; en solvente aprótico como THF, y lo similar; seguido de un tratamiento posterior con un reactivo oxidante tal como reactivo de Dess-Martin, o condiciones de oxidación de Swern, y lo similar; para producir un compuesto de cetona de la Fórmula (XLV).

Un compuesto de la Fórmula (XLV) se prepara a partir de un compuesto de la Fórmula (XXXIX) en dos etapas. Un compuesto de la Fórmula (XXXIX), donde R^3 es F, y R^5 es alquilo C_{1-4}; se hace reaccionar un tributil(1-etoxivinil)estaño disponible comercialmente; un catalizador de paladio tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), dicloruro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II), y lo similar; en un solvente adecuado tal como dioxano, agua, etanol, o una mezcla de estos; La hidrólisis acídica posterior que usa condiciones tales como tratamiento con solución de HCl acuoso a temperatura ambiente proporciona un compuesto de la Fórmula (XLV), donde X es N, Y es N o CH, R^1 es metilo.

Una hidrazina comercialmente o sintéticamente disponible R^4-$NHNH_2$, donde R^4 es como se define en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z), tal como 2-cloro-6-fluorofenilhidrazina, *o*-tolilhidrazina; se condensa con un compuesto de la Fórmula (XLV); en la presencia de una base tal como carbonato de potasio, y lo similar; en condiciones de calentamiento tales como 70-120 °C; en un solvente adecuado tal como tolueno, o una mezcla de estos; proporciona un compuesto de la Fórmula (VI), donde X es N, Y es CH o N, y R^4 es como se define en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z).

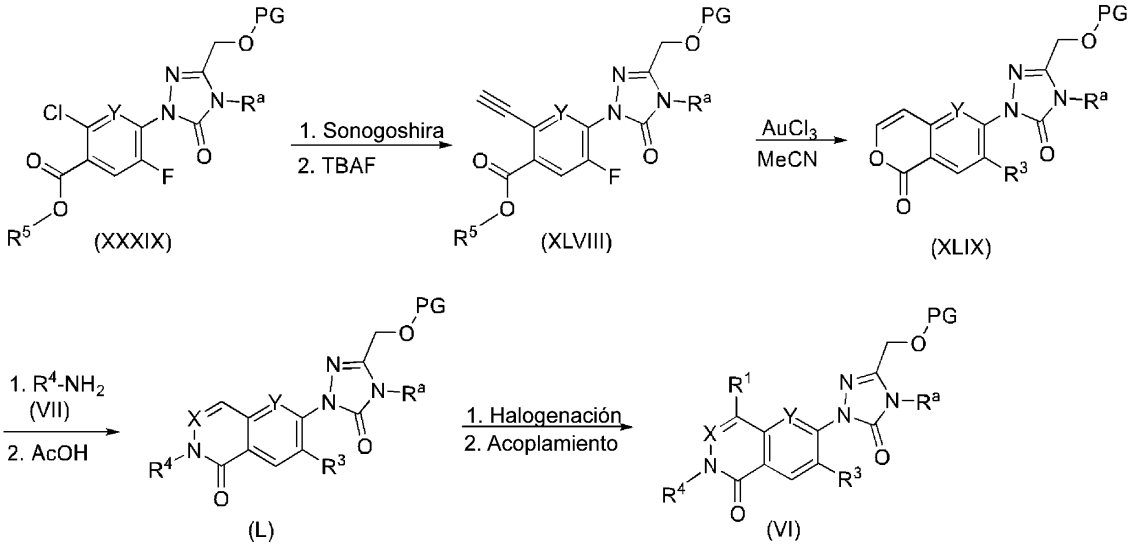
ESQUEMA 22



De acuerdo con el Esquema 22, la reacción de 2-bromo-4,5-difluorobenzoato de metilo con un compuesto de triazolona protegido adecuadamente de la Fórmula (II); en presencia de una base adecuada tal como K_3PO_4, K_2CO_3, Cs_2CO_3, $NaHCO_3$, trietilamina, y lo similar; en un solvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, DMSO, DMF, THF, ACN, y lo similar; proporciona un compuesto de la Fórmula (XLVI). En un método preferido, PG es Bn, y R^a es alquilo C_{1-6} (como se describió anteriormente en el Esquema 14). 3-metilbutanal se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula (XLVI), con un catalizador de paladio, tal como dímero de cloruro de alilpaladio(II), y lo similar; un ligando tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), y lo similar; una base adecuada tal como Cs_2CO_3 y lo similar; en ausencia de depurador de agua tal como tamiz molecular (4A); en un solvente adecuado tal como dioxano de este; para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XLVII). Un compuesto de la Fórmula R^4-NH_2, donde R^4 es como se define en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z); se hace reaccionar con trimetilaluminio; en un solvente adecuado tal como diclorometano, dicloroetano, tolueno, o una mezcla de estos; la solución resultante se combina con un compuesto de la Fórmula (XLVII), seguido por el tratamiento posterior con ácido acético bajo temperatura de calentamiento de 80-100 °C por un periodo de tiempo en el intervalo de 5 a 24 horas; para proporcionar un compuesto de la Fórmula (VI). donde X es CH, Y es CH, R^1 es isopropilo, R^3 es F. En ciertos casos, un compuesto de la Fórmula R^4-NH_2 tal como o-

toluidina y lo similar; se condensa directamente con un compuesto del compuesto de la Fórmula (XLVII) en ácido acético bajo temperatura de calentamiento de 80-100 °C por un período de tiempo en el intervalo de 10 a 24 horas; para proporcionar un compuesto de la Fórmula (VI). en donde X, Y, R^1, R^3 se definieron anteriormente.

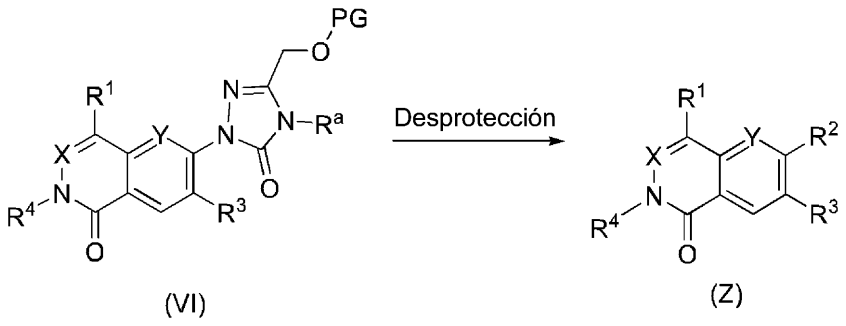
ESQUEMA 23



De acuerdo con el Esquema 23, un compuesto de la Fórmula (XXXIX), donde R^5 es alquilo C_{1-4}, Y es N, y R^3 es F, se somete a una reacción de acoplamiento de Sonogashira con un alquino protegido con sililo, tal como trimetilsililacetileno, un catalizador de paladio, tal como dicloruro de paladio(II)bis(trifenilfosfina) y lo similar; un catalizador de cobre tal como yoduro de cobre, y lo similar; y una base adecuada, tal como trietilamina; en un solvente adecuado tal como ACN, tolueno, y lo similar. La reacción de desprotección usando TBAF en un solvente adecuado tal como THF, y lo similar; a temperatura ambiente proporciona un compuesto de la Fórmula (XLVIII). Un compuesto de la Fórmula (XLIX) se obtiene usando un catalizador de oro, preferentemente, $AuCl_3$ en una mezcla de solventes adecuada, tal

como MeCN. La transformación similar por ciclización $AuCl_3$-catalizada ha sido descrita por Marchal, E. et al. en *Tetrahedron* 2007, 63, 9979-9990. Un compuesto de la Fórmula R^4-NH_2, donde R^4 es como se define en la presente descripción con referencia a la Fórmula (Z); se hace reaccionar con trimetilaluminio; en un solvente adecuado tal como diclorometano, dicloroetano, tolueno, o una mezcla de estos; la solución resultante se combina con un compuesto de la Fórmula (XLIX), seguido por el tratamiento posterior con ácido acético bajo temperatura de calentamiento de 80-100 °C por un periodo de tiempo en el intervalo de 5 a 24 horas; para proporcionar un compuesto de la Fórmula (L). Usar NBS en un solvente adecuado, preferentemente, DMF, a temperatura ambiente seguido por acoplamiento cruzado usando condiciones conocidas por un experto en la técnica, preferentemente un catalizador de paladio tal como dicloruro de paladio(II)bis(trifenilfosfina), una base tal como Cs_2CO_3, Na_2CO_3, y lo similar; en una mezcla de solventes compuesta de 1,4-dioxano y agua; a una temperatura de 100 °C, proporciona un compuesto de la Fórmula (VI), en donde X es CH, Y es N, R^3 es F y R^1, R^a y PG se definen como se describió anteriormente.

ESQUEMA 24



(VI) (Z)

De acuerdo con el ESQUEMA 24, un compuesto de la Fórmula (VI), donde PG es Bn, se desprotege usando condiciones conocidas por un experto en la técnica, preferentemente

en TFA puro en un tubo sellado, a una temperatura de aproximadamente 60 a 90 °C; o usando BCl_3, a una temperatura de aproximadamente -78 °C, en un solvente adecuado tal como en DCM; o tratamiento con gas hidrógeno, en la presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono (Pd/C), para proporcionar un compuesto de Fórmula (Z).

De manera similar, la N-arilación y desprotección de TBDPS *in situ* de un compuesto de la Fórmula (XVIII), donde R^1 es I y PG es TBDPS, y X es N; se logra usando condiciones conocidas por un experto en la técnica o como se describió anteriormente, para proporcionar un compuesto de Fórmula (Z).

Un compuesto de Fórmula (I), donde R^3 es F se hace reaccionar en una reacción de sustitución aromática nucleofílica para proporcionar un compuesto de Fórmula (Z), donde R^3 es OCH_3. Por ejemplo, la reacción de un compuesto de Fórmula (Z), donde R^3 es F, con una base adecuada tal como NaOH, y lo similar; en un solvente adecuado tal como MeOH, y lo similar; para proporcionar un compuesto de Fórmula (Z), donde Y es CH y R^3 es OCH_3

Los compuestos de Fórmula (Z) pueden convertirse en sus sales correspondientes usando métodos conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, una amina de Fórmula (Z) se trata con ácido trifluoroacético, HCl o ácido cítrico en un solvente, tal como Et_2O, CH_2Cl_2, THF, MeOH, cloroformo o isopropanol para proporcionar la forma de la sal correspondiente. Alternativamente, se obtienen las sales de ácido trifluoroacético o ácido fórmico como un resultado de las condiciones de purificación por HPLC de fase inversa. Las formas cristalinas de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (Z) pueden obtenerse en forma cristalina mediante recristalización de solventes polares (que incluyen mezclas de solventes polares y mezclas acuosas de solventes polares) o de solventes no polares (que incluyen mezclas de solventes no polares).

Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir, en consecuencia, como enantiómeros. Cuando los compuestos tienen dos o más centros quirales, estos pueden existir además como diastereómeros. Se entiende que tales isómeros y mezclas de estos se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas descritos anteriormente pueden obtenerse como formas únicas, tal como enantiómeros únicos, mediante la síntesis específica de la forma o mediante resolución. Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas anteriores pueden obtenerse alternativamente como mezclas de diversas formas, tal como mezclas racémicas (1:1) o no racémicas (no 1:1). Cuando se obtienen mezclas racémicas y no racémicas de enantiómeros, los enantiómeros únicos pueden aislarse mediante métodos de separación convencionales conocidos por un experto en la técnica, tales como cromatografía quiral, recristalización, formación de sales diastereoméricas, derivación en aductos diastereoméricos, biotransformación o transformación enzimática. Cuando se obtienen mezclas regioisoméricas o diastereoméricas, según corresponda, los isómeros únicos pueden separarse mediante métodos convencionales como cromatografía o cristalización.

Los siguientes ejemplos específicos se ofrecen para ilustrar mejor los compuestos de la Fórmula (Z) y las distintas modalidades preferidas.

EJEMPLOS

En la obtención de los compuestos de la Fórmula (Z) descritos en los ejemplos a continuación y los datos analíticos correspondientes se siguieron los protocolos

experimentales y analíticos que se indican a continuación a menos que se indicara de otra manera.

A menos que se indique de cualquier otra manera, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (ta) en una atmósfera de nitrógeno. En el caso de las soluciones "secas", generalmente, estas se secaron con un agente de secado, tal como Na_2SO_4 o $MgSO_4$. Cuando las mezclas, soluciones y extractos fueron "concentrados", se concentraron típicamente en un evaporador rotatorio a presión reducida.

La cromatografía en gel de sílice de fase normal (FCC) se realizó en gel de sílice (SiO_2) usando cartuchos envasados previamente.

La cromatografía líquida de alta eficacia de fase inversa preparativa (RP HPLC) se realizó en:

MÉTODO A. Una HPLC semipreparativa Gilson GX-281 con Phenomenex Synergi C18 (10 µm, 150 x 25 mm), o Boston Green ODS C18(5 µm, 150 x 30 mm), y fase móvil de 5-99 % de ACN en agua (con 0,225 % de FA) durante 10 minutos y, después, se mantuvo a 100 % de ACN durante 2 minutos, a una velocidad de flujo de 25 ml/min. o

MÉTODO B. Una HPLC semipreparativa Gilson GX-281 con Phenomenex Synergi C18 (10 µm, 150 x 25 mm), o Boston Green ODS C18(5 µm, 150 x 30 mm), y fase móvil de 5-99 % de ACN en agua (con 0,1 % de TFA) durante 10 minutos y, después, se mantuvo a 100 % de ACN durante 2 minutos, a una velocidad de flujo de 25 ml/min. o

MÉTODO C. Una HPLC semipreparativa Gilson GX-281 con Phenomenex Synergi C18 (10 µm, 150 x 25 mm), o Boston Green ODS C18(5 µm, 150 x 30 mm), y fase móvil de 5-99 % de ACN en agua (0,05 % de HCl) durante 10 minutos y, después, se mantuvo a 100 % de ACN durante 2 minutos, a una velocidad de flujo de 25 ml/min. o

MÉTODO D. Una HPLC semipreparativa Gilson GX-281 con la columna C18 Phenomenex Gemini (10 µm, 150 x 25 mm), AD (10 µm, 250 mm x 30 mm), o C18 Waters XBridge (5 µm, 150 x 30 mm), fase móvil de ACN al 0-99 % en agua (con hidróxido de amonio al 0,05 % v/v) durante 10 minutos y, después, se mantuvo en ACN al 100 % durante 2 minutos, a una velocidad de flujo de 25 ml/min. o

MÉTODO E. Una HPLC semipreparativa Gilson GX-281 con Phenomenex Gemini C18 (10 µm, 150 x 25 mm), o columna Waters XBridge C18 (5 µm, 150 x 30 mm), fase móvil de 5-99 % de ACN (10 mM de NH_4HCO_3) durante 10 minutos y, después, se mantuvo a 100 % de ACN durante 2 minutos, a una velocidad de flujo de 25 ml/min.

La cromatografía de líquidos de alto rendimiento con fluido supercrítico preparativo (SFC, por sus siglas en inglés) se realizó en un sistema Thar 80 Prep-SFC, o un sistema Waters 80 Q Preparativa-SFC de Waters. El ABPR se fijó en 100 bar para mantener el CO2 en condiciones SF, y el caudal puede verificarse de acuerdo con las características del compuesto con una velocidad de flujo que varía de 50 g/min a 70 g/min. La temperatura de columna fue temperatura ambiente

Los espectros de masas (MS, por sus siglas en inglés) se obtuvieron en un SHIMADZU LCMS-2020 MSD o Agilent 1200\G6110A MSD usando ionización por electrorrociado (ESI, por sus siglas en inglés) en modo positivo, a menos que se indique de cualquier otra manera. La masa calculada (calc.) corresponde a la masa exacta.

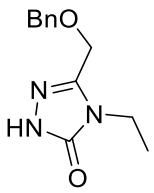
Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR, por sus siglas en inglés) se obtuvieron en espectrómetros Bruker modelo AVIII 400. Las definiciones para multiplicidad son como sigue: s = singulete, d = doblete, t= triplete, q = cuadruplete, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de doblete de dobletes, td = triplete de dobletes, dt = doblete de tripletes, spt = septet, quin = quinteto, m = multiplete, br = amplio. Se entenderá

que para los compuestos que comprenden un protón intercambiable, dicho protón pueden ser visibles o no en un espectro de NMR dependiendo de la elección del solvente que se use para correr el espectro de NMR y la concentración del compuesto en la solución.

Los nombres químicos se generaron usando ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Ultra 14.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o ACD/Nombre Versión 10.01 (Advanced Chemistry).

Los compuestos designados como R* o S* son compuestos enantiopuros donde la configuración absoluta no se determinó.

Intermedio 1: 3-((benciloxi)metil)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona.



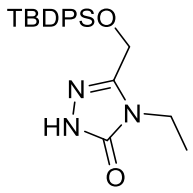
Etapa A. 2-(benciloxi)acetohidrazida.

A una solución de 2-(benciloxi)acetato de etilo (55 g, 283,17 mmol) en EtOH (500 ml) se añadió $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (28,3 g, 566 mmol, 27,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 78 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título (52 g, crudo) como un aceite incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B. 3-((benciloxi)metil)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona.

A una solución de 2-(benciloxi)acetohidrazida (52 g, 288 mmol) en H_2O (500 ml) se añadió isocianatoetano gota a gota (25,1 g, 346 mmol, 27,9 ml) a 0 °C. Después de que la adición se completó, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. A la mezcla se añadió H_2O (20 ml), y una solución acuosa (120 ml) de NaOH (57,7 g, 1,44 mol). La mezcla se agitó a 95 °C durante 12 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se inactivó con HCl (12 M) a 0 °C y se ajustó a ‘‘pH’’ 6. El sólido se filtró y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (61 g, 91 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ –9,23 - 9,09 (m, 1H),–7,41 - 7,31 (m, 5H),–4,58 - 4,53 (m, 2H),–4,45 - 4,42 (m, 2H),–3,82 - 3,75 (m, 2H),–1,33 - 1,29 (m, 3H) ppm.

Intermedio 2: 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.



Etapa A. 4-etil-5-(hidroximetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

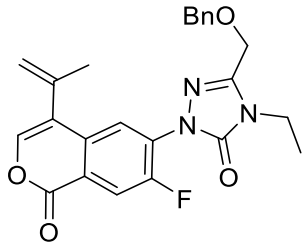
A una solución de 5-[(benciloxi)metil]-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (8 g, 34,3 mmol, 1,0 eq.) en metanol (200 ml) se añadió Pd/C (2 g). La mezcla resultante se mantuvo en hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, la mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para producir el producto crudo 4-etil-5-(hidroximetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona como un sólido blanco (4,3 g, 88 %

de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,52 (s, 1H), 5,55 (t, J = 5,50 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 5,50 Hz, 2H), 3,64 (q, J = 6,97 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 6,97 Hz, 3H) ppm.

Etapa B. 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

A una solución de 4-etil-5-(hidroximetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (3 g, 21 mmol, 1,0 eq.) en DCM (30 ml) se añadió *terc*-butilclorodifenilsilano (6,5 ml, 25 mmol, 1,2 eq.) y piridina (1,86 ml, 23 mmol, 1,1 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (SiO_2, 50-80 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona como un sólido blanco (4,9 g, 61 % de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calculada para $C_{21}H_{27}N_3O_2Si$, 381,2; m/z encontrada, 382,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,98 (s, 1H), 7,61-7,72 (m, 4H), 7,32-7,54 (m, 6H), 4,54 (s, 2H), 3,84 (q, J = 7,34 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,34 Hz, 3H), 1,07 (s, 9H) ppm.

Intermedio 3: 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona:



Etapa A. *terc*-butil 4,5-difluoro-2-yodobenzoato.

Se disolvió ácido 4,5-difluoro-2-yodobenzoico (3 g, 11 mmol) en THF (30 ml), después se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,6 g, 21 mmol) seguido de DMAP (645 mg, 5,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno, a 50 °C, durante la noche, después, se enfrió hasta la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, después se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (elución por gradiente: 0 - 5 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (2,9 g, rendimiento: 79 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (dd, *J* = 10,2, 7,9 Hz, 1 H), 7,63 (dd, *J* = 10,2, 7,9 Hz, 1 H), 1,62 (s, 9 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -131,55 - -131,13 (m, 1 F), -136,97 - -136,65 (m, 1 F) ppm.

Etapa B. 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro- 1H-1- 1,2,4-triazol-1-il)-5- fluoro-2-yodobenzoato de *terc*-butilo.

Una mezcla de 4,5-difluoro-2-yodobenzoato de terc-butilo (3,2 g, 9,4 mmol), 3-((benciloxi)metil)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Intermedio 1, 2,6 g, 11,2 mmol) y Cs_2CO_3 (6,1 g, 18,7 mmol) en DMF anhidro (30 ml) se agitó bajo nitrógeno a 75 °C durante 1 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y la almohadilla se lavó con EtOAc. El filtrado se combinó, se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (elución por gradiente: 0 - 40 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (5 g, rendimiento: 96 %). ESI-MS: masa calculada para $C_{23}H_{25}FIN_3O_4$, 553,1; m/z encontrada, 554,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 7,29 - 7,45 (m, 5

H), 4,61 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 3,84 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,63 (s, 9 H), 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119,09 (dd, *J* = 10,6, 7,0 Hz, 1 F) ppm.

Etapa C. Ácido 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-yodobenzoico.

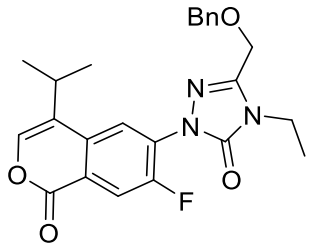
A una solución de *terc*-butil 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5- dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-yodobenzoato (5 g, 9 mmol) en DCM (50 ml) se añadió TFA lentamente (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se trituró con éter de petróleo a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el sólido se enjuagó con éter de petróleo. El precipitado se recolectó y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4,1 g, rendimiento: 91 %). ESI-MS: masa calculada para $C_{19}H_{17}FIN_3O_4$, 497,0; m/z encontrado, 498,0 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 7,28 - 7,43 (m, 5 H), 4,60 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,74 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -119,91 (s, 1 F) ppm.

Etapa D. 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

A una mezcla de acetato de 3-metilbuta-1,2-dien-1-ilo (Intermedio 12, 280 mg, 2,2 mmol), 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-yodobenzoico (1,1 g, 2,2 mmol) y Cy_2NMe (867 mg, 4,4 mmol) en DMF (7 ml) se añadió Catacxium A Pd G2 (74,2 mg, 0,11 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno, a 90 °C, durante la noche. La mezcla se enfrió después, hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se combinó y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó con

Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (elución por gradiente: 0 – 80 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto como un sólido amarillo (240 mg, rendimiento: 25 %). ESI-MS: masa calculada para $C_{24}H_{22}FN_3O_4$, 435,2; m/z 436,2 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,30 - 7,45 (m, 5 H), 7,19 (s, 1 H), 5,37 - 5,39 (m, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 3,87 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) ppm;

Intermedio 4: 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.



Método I

Etapa A. 3-metilbut-2-en-1-il 4,5-difluoro-2-yodobenzoato.

A la mezcla de ácido 4,5-difluoro-2- yodobenzoico (1,4 g, 4,9 mmol) y Cs_2CO_3 (4,8 g, 14,8 mmol) en DMF anhidro (20 ml) se añadió 1-bromo-3-metil-2-buteno (1,5 g, 9,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo la mezcla con DCM y EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, elución por gradiente: 10 - 20 % de EtOAc en heptano) para dar el producto deseado como un aceite incoloro (1,6 g, rendimiento: 92 %). ^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (dd, *J* =7,58, 9,54 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,83, 10,76 Hz, 1H), 5,42-5,52 (m, 1H), 4,82 (d, *J* = 7,34 Hz, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,78 (s, 3H) ppm.

Etapa B. 3-metilbut-2-en-1-il 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro- 1H-1,2,4-triazol-1-il-5-fluoro-2-yodobenzoato.

A una mezcla de 3-metilbut-2-en-1-il 4,5-difluoro-2- yodobenzoato (1,6 g, 4,5 mmol), 3-((benciloxi)metil)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Intermedio 1, 2,1 g, 9,1 mmol) en DMF anhidro (25 ml) se añadió Cs_2CO_3 (2,9 g, 9,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno, a 85 °C, por 1 h, después, se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo la mezcla con DCM y EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, elución por gradiente: 20-50 % de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,4 g, rendimiento: 93 %). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{24}H_{25}FIN_3O_4$, 565,1; m/z encontrada, 566,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, *J* = 6,85 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 11,25 Hz, 1H), 7,29-7,44 (m, 5H), 5,41-5,53 (m, 1H), 4,84 (d, *J* = 7,34 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,84 (q, J = 7,22 Hz, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,78 (d, *J* = 0,98 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,22 Hz, 3H) ppm.

Etapa C. 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

A una mezcla de 3-metilbut-2-en-1-il 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-yodobenzoato (4 g, 6,86 mmol, 1 eq) en tolueno (200 ml) se añadió $(tBu_3P)PdG_2$ (351 mg, 0,69 mmol, 0,1 eq), N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (1,60 ml, 7,54 mmol, 1,1 eq), respectivamente. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno tres veces, y después se calentó bajo atmósfera de nitrógeno, a 80 °C, durante 18 horas. El análisis de LCMS mostró que permanecía ~18 % del material inicial. La mezcla se

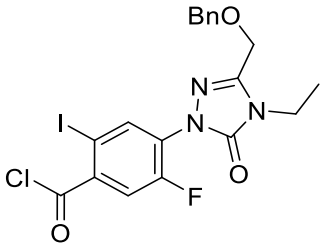
enfrió hasta 15 °C, y se añadió N-ciclohexil-N-metil- ciclohexanamina (0,72 ml, 3,43 mmol, 0,5 eq) y tBu_3PPdG_2 (176 mg, 0,34 mmol, 0,05 eq) adicional. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno, y después se calentó bajo atmósfera de nitrógeno, a 80 °C, durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó con H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (150 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mlx2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 3/1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,1 g, rendimiento: 35 %). ESI-MS: masa calculada para $C_{24}H_{24}FN_3O_4$, 437,2; m/z encontrada, 438,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,42 -7,34 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,88 (dd, *J* = 7,2, 14,4 Hz, 2H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H) ppm.

Método II:

A una mezcla de 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3 H-1,2,4-triazol-3-ona (Intermedio 3, 5,9 g, 13,5 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente se añadió un catalizador de Wilkinson $[RhCl(PPh_3)_3]$ (3,8 g, 4,1 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con gas hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (15 Psi) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (elución: 0 - 25 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,5 g, rendimiento: 77 %). ESI-MS: masa calculada para $C_{24}H_{24}FN_3O_4$, 437,2; m/z encontrada 438,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,26 - 7,42

(m, 5 H), 4,61 (s, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 3,77 (q, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 3,08 (dt, *J* = 13,4, 6,8 Hz, 1 H), 1,22 - 1,28 (m, 9 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -118,29 (br s, 1 F) ppm.

Intermedio 5: Cloruro de 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-yodobenzoilo.



Etapa A. *terc*-butil 4,5-difluoro-2-yodobenzoato.

Se disolvió ácido 4,5-difluoro-2-yodobenzoico (3 g, 11 mmol) en THF (30 ml), después se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,6 g, 21 mmol) seguido de DMAP (645 mg, 5,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno, a 50 °C, durante la noche, después, se enfrió hasta la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, después se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (elución por gradiente: 0 - 5 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (2,9 g, rendimiento: 79 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (dd, *J* = 10,2, 7,9 Hz, 1 H), 7,63 (dd, *J* = 10,2, 7,9 Hz, 1 H), 1,62 (s, 9 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -131,55 - -131,13 (m, 1 F), -136,97 - -136,65 (m, 1 F) ppm.

Etapa B. 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro- 1H-1- 1,2,4-triazol-1-il)-5- fluoro-2-yodobenzoato de *terc*-butilo.

Una mezcla de 4,5-difluoro-2-yodobenzoato de terc-butilo (3,2 g, 9,4 mmol), 3-((benciloxi)metil)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Intermedio 1, 2,6 g, 11,2 mmol) y Cs_2CO_3 (6,1 g, 18,7 mmol) en DMF anhidro (30 ml) se agitó bajo nitrógeno a 75 °C durante 1 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y la almohadilla se lavó con EtOAc. El filtrado se combinó, se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (elución por gradiente: 0 - 40 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (5 g, rendimiento: 96 %). ESI-MS: masa calculada para $C_{23}H_{25}FIN_3O_4$, 553,1; m/z encontrada, 554,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 7,29 - 7,45 (m, 5 H), 4,61 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 3,84 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,63 (s, 9 H), 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119,09 (dd, *J* = 10,6, 7,0 Hz, 1 F) ppm.

Etapa C. Ácido 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-yodobenzoico.

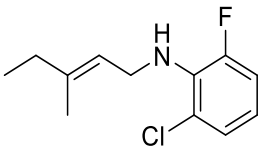
A una solución de *terc*-butil 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5- dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-yodobenzoato (5 g, 9 mmol) en DCM (50 ml) se añadió TFA lentamente (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se trituró con éter de petróleo a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el sólido se enjuagó con éter de petróleo. El precipitado se recolectó y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4,1 g, rendimiento: 91 %). ESI-MS: masa calculada para $C_{19}H_{17}FIN_3O_4$, 497,0; m/z encontrado, 498,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,28 - 7,43 (m, 5 H), 4,60 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,74 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -119,91 (s, 1 F) ppm.

Etapa D. Cloruro de 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-yodobenzoilo.

Una solución de ácido 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1- 1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-yodobenzoico (3,5 g, 7 mmol) en $SOCl_2$ (14 ml) se calentó a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. Al residuo se añadió tolueno anhidro, después la mezcla se evaporó para dar el producto crudo como una goma amarilla (3,6 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 6: 2-cloro-6-fluoro-N-(3-metilpent-2-en-1-il)anilina.



Etapa A. Etil 3-metilpent-2-enoato.

A una solución de 2-butanona (52 g, 717,6 mmol) y (carbetoximetilen) trifenilfosforano (50 g, 143,5 mmol) en tolueno (65 ml) se añadió ácido benzoico (3,5 g, 28,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se diluyó con éter de petróleo y se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice. El gel de sílice se lavó con hexano. El filtrado se concentró bajo presión reducida a 0-2 °C. El residuo se purificó por

cromatografía de columna en sílice (elución: 0 - 10 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como una goma incolora (23,3 g, crudo). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,58 - 5,69 (m, 1 H), 4,13 (qd, *J* = 7,1, 4,9 Hz, 2 H), 2,62 (q, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 2,09 - 2,20 (m, 3 H), 1,86 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 1,24 - 1,28 (m, 3 H), 1,01 - 1,09 (m, 3 H) ppm.

Etapa B. 3-metilpent-2-en-1-ol.

A una solución de tolueno (1 M) de DIBAL-H (118 ml, 118 mmol) a -78 °C se añadió una solución de tolueno (40 ml) de etil 3-metilpent-2-enoato (20 g crudo) gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se vertió lentamente en solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio a 0 °C. La mezcla se diluyó durante 2 h y se filtró a través de una almohadilla corta de Celite®. La almohadilla se lavó con DCM/EtOAc (v/v, 3/1), y el filtrado se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (elución: 0 – 100 % de DCM en éter de petróleo, después 0 – 30 % de EtOAc en DCM) para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (7 g, rendimiento de dos etapas: 57 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,35 - 5,46 (m, 1 H), 4,11 - 4,21 (m, 2 H), 2,02 - 2,13 (m, 2 H), 1,67 - 1,76 (m, 3 H), 0,98 - 1,06 (m, 3 H) ppm.

Etapa C. 3-metilpent-2-enal

A una solución de 3-metilpent-2-en-1-ol (2 g, 20,0 mmol) en DCM (20 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (10 g, 24,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite®. La almohadilla se lavó con DCM. El filtrado combinado se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida a 0 - 2 °C. El crudo se purificó mediante

cromatografía en columna en sílice (elución: DCM) para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (1,5 g, rendimiento: 77 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,91 - 10,04 (m, 1 H), 5,78 - 5,90 (m, 1 H), 2,58 (q, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 2,23 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 2,16 (s, 2 H), 1,96 (d, *J* = 1,1 Hz, 1 H), 1,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 1,09 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H) ppm.

Etapa D. N-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-metilbut-2-en-1-imina.

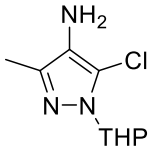
A una solución de 2-cloro-6-fluoroanilina (1,2 g, 8,2 mmol) y 3-metilpent-2-enal (0,97 g, 9,9 mmol) en DCM (18 ml) bajo nitrógeno a 0 °C se añadió trietilamina (4,6 ml, 33 mmol), seguido por la adición de una solución DCM (1 M) de $TiCl_4$ (5 ml, 5 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla se vertió en una solución acuosa de NH_4Cl. La mezcla se volvió turbia y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla se lavó con EtOAc. La mezcla se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto residual se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (elución por gradiente: 0 - 5 % de DCM en éter de petróleo) para dar el compuesto como un aceite amarillo (1,3 g, rendimiento: 70 %).

Etapa E. 2-cloro-6-fluoro-N-(3-metilpent-2-en-1-il)anilina.

A una solución de N-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-metilpent-2-en-1-imina (1,3 g, 5,76 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió $NaBH_4$ (218 mg, 5,8 mmol), y después de un intervalo de 1 h, se añadió otro lote de $NaBH_4$ (218 mg, 5,8 mmol). Se añadió un total de $NaBH_4$ (1,1 g, 29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró, y después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró.

El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (eluyente: 0 - 5 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto como un aceite amarillo (430 mg, rendimiento: 33 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,95 - 7,02 (m, 1 H), 6,84 (ddd, *J* = 12,2, 8,3, 1,3 Hz, 1 H), 6,52 - 6,63 (m, 1 H), 5,17 - 5,28 (m, 1 H), 3,85 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 3,73 (s, 1 H), 1,91 - 2,07 (m, 2 H), 1,58 - 1,68 (m, 3 H), 0,89 - 0,96 (m, 3 H).

Intermedio 7: 5-cloro-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-amina.



Etapa A. 5-cloro-3-metil-4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol.

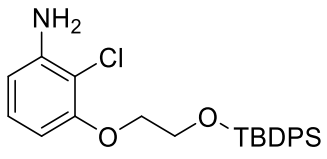
A una solución de 3-metil-4-niropirazol (2 g, 15,7 mmol) en EtOAc (20 ml) se añadió DHP (2 g, 23,6 mmol) y $TsOH.H_2O$ (150 mg, 0,79 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió Et_3N (0,4 ml) y la mezcla se lavó con salmuera. Después la capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (45 ml) y la temperatura se redujo hasta -78 °C. Una solución de THF (1 M) de LiHMDS (10,6 ml, 13,8 mmol) se añadió a la mezcla bajo nitrógeno. Después de 45 minutos a -78 °C, la solución de hexacloroetano (8,9 g, 37,8 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en una solución de NH_4Cl acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de sílice (elución por gradiente: 0 - 40 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,8 g, rendimiento: 58 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,52 (dd, *J* = 10,0, 2,7 Hz, 1 H), 4,07 - 4,15 (m, 1 H), 3,70 (td, *J* = 11,3, 2,8 Hz, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,37 - 2,47 (m, 1 H), 2,11 - 2,19 (m, 1 H), 1,86 - 1,90 (m, 1 H), 1,72 - 1,75 (m, 1 H), 1,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 1,53 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H) ppm.

Etapa B. 5-cloro-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-amina.

A una solución de 5-cloro-3-metoxi-4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (100 mg, 0,4 mmol) en MeOH/THF/H_2O (v/v/v, 1/1/1, 3 ml) se añadió hierro en polvo (114 mg, 2,0 mmol) y NH_4Cl (109 mg, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (elución por gradiente: 0 - 50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto como un aceite amarillo (70 mg, rendimiento: 79 %). MS (ESI): masa calculada para $C_9H_{14}ClN_3O$, 215,1; m/z encontrada, 216,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 8: 3-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)etoxi)-2-cloroanilina.



Etapa A. *terc*-butil(2-(2-cloro-3-nitrofenoxi)etoxi)difenilsilano.

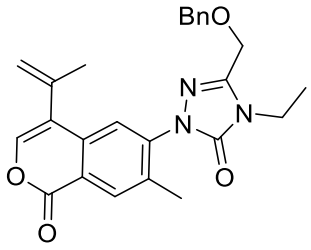
A una mezcla de 2-cloro-3-nitrofenol (200 mg, 1,2 mmol), 2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)etan-1-ol (554 mg, 1,8 mmol) y PPh_3 (453 mg, 1,7 mmol) en THF (10 ml) se añadió DEAD (281 mg, 161 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (elución por gradiente: 0 - 10 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (240 mg, rendimiento: 46 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 4 H), 7,35 - 7,49 (m, 7 H), 7,30 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,12 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1 H), 4,20 - 4,25 (m, 2 H), 4,06 (t, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 1,06 (s, 9 H) ppm

Etapa B. 3-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)etoxi)-2-cloroanilina.

A una mezcla de *terc*-butil(2-(2-cloro-3-nitrofenoxi)etoxi)difenilsilano (220 mg, 0,5 mmol), NH_4Cl (258 mg, 4,8 mmol) en THF (3 ml), MeOH (3 ml) y H2O (3 ml) se añadió hierro en polvo (269 mg, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El Celite® se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (elución por gradiente: 0 - 11 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (192 mg, rendimiento: 92 %). ESI-MS: masa calculada para $C_{24}H_{28}ClNO_2$, 425,2; m/z encontrada, 426,1$[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 4 H), 7,35 - 7,48 (m,

6 H), 6,97 (t, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,42 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1 H), 6,33 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1 H), 4,13 - 4,17 (m, 2 H), 4,07 - 4,13 (m, 2 H), 4,01 - 4,06 (m, 2 H), 1,06 (s, 9 H) ppm.

Intermedio 9: 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.



Etapa A. 2-bromo-4-fluoro-5-metilbenzoato de terc-butilo.

A una solución de ácido 2-bromo-4-fluoro-5-metilbenzoico (1 g, 4,3 mmol) en THF (10 ml) se añadió $(Boc)_2$ O (1,9 g, 8,6 mmol), seguido por la adición de DMAP (262 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se tornó naranja y se agitó bajo nitrógeno, a 50 °C, durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y después se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (elución: 0 - 3 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto como un aceite amarillo (900 mg, rendimiento: 72 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 2,22 (d, *J* = 1,5 Hz, 3 H), 1,58 (s, 9 H) ppm.

Etapa B. 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro- 1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromo-5-metilbenzoato de *terc*-butilo.

A una mezcla de 2-bromo-4-fluoro-5-metilbenzoato de *terc*-butilo. (750 mg, 2,6 mmol), 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3 H-1,2,4-triazol-3-ona (800 mg, 3,4 mmol) y Cs_2CO_3 (1,7 g, 5,2 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición de solución de NH_4Cl saturada acuosa. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2, eluyente; 0 - 22 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como una goma incolora (1 g, rendimiento: 71 %). ESI-MS: masa calculada para $C_{24}H_{28}BrN_3O_4$, 501,1; m/z encontrada, 502,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 7,33 - 7,43 (m, 5 H), 4,61 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 3,85 (q, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 1,62 (s, 9 H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) ppm.

Etapa C. Ácido 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromo-5-metil benzoico.

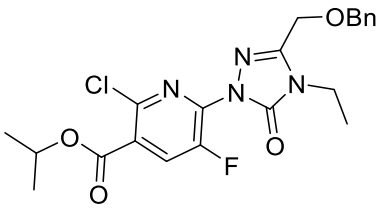
A una mezcla de 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5- dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromo-5-metilbenzoato de *terc*-butilo (500 mg, 0,90 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA lentamente (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió con DCM, y se añadió éter de petróleo lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla se filtró, y el precipitado se enjuagó con éter de petróleo. El precipitado se recolectó y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido blanco (360 mg, rendimiento: 86 %). ESI-MS: masa calculada para $C_{20}H_{20}BrN_3O_4$, 445,1; m/z encontrada, 446,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,29 - 7,41 (m, 5 H), 4,59 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,74 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) ppm.

Etapa D. 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-metil-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

A una mezcla de ácido 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1 H-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromo-5-metilbenzoico (560 mg, 1,26 mmol), acetato de 3-metilbuta-1,2-dien-1-ilo (Intermedio 12, 1,58 g, 12,5 mmol), AcOK (369 mg, 3,76 mmol) y TBAB (809 mg, 2,51 mmol) en DMF (3,9 ml) bajo nitrógeno se añadió $Pd(OAc)_2$ (141 mg, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno, a 90 °C, durante la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (elución por gradiente: 0 - 70 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (410 mg, rendimiento: 73 %). ESI-MS: masa calculada para $C_{25}H_{25}N_3O_4$, 431,2; m/z encontrada, 432,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,31 - 7,46 (m, 5 H), 7,17 (s, 1 H), 5,30 - 5,37 (m, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 3,87 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) ppm.

Intermedio 10: 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-cloro-5-fluoronicotinato de isopropilo.



Etapa A. Cloruro de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinoil.

A una solución de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (20 g, 95 mmol) en THF (200 ml) se añadió $(COCl)_2$ (12,7 g, 10,0 mmol) y DMF (69,6 mg, 0,952 mmol) a 0 °C gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después, se calentó a 25 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el producto deseado (21,7 g, crudo) como un aceite incoloro, que se usó sin purificación adicional.

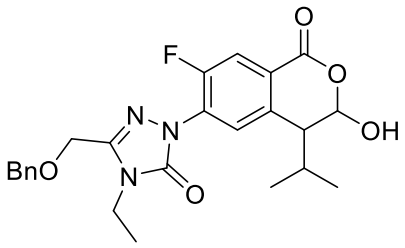
Etapa B. 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de isopropilo.

A una mezcla de propan-2-ol (8,56 g, 142 mmol, 10,9 ml) y piridina (9,02 g, 114 mmol) en THF (200 ml) se añadió una solución de cloruro de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinoilo (21,7 g, 96,0 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua (300 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (21 g, 86,82 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_9H_8Cl_2FNO_2$, 250,1; m/z encontrada, 252,0 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 - 7,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,32 - 5,25 (m, 1H), 1,58 - 1,39 (m, 6H) ppm.

Etapa C. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-cloro-5-fluoronicotinato de isopropilo.

A una mezcla de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de isopropilo (4 g, 15,87 mmol) en DMSO (40 ml) se añadió 3-((benciloxi)metil)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (3,89 g, 16,66 mmol) y K_2CO_3 (3,29 g, 23,80 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La LCMS mostró que el material de partida se consumió y la masa deseada fue detectada. La mezcla se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml * x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (5,7 g, 79,86 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClFN_4O_4$, 448,1; m/z encontrada, 449,2 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 5H), 5,30 (td, *J* = 6,3, 12,5 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,85 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,37 - 1,31 (m, 3H) ppm.

Intermedio 11: 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-3-hidroxi-4-isopropil-1-oxoisocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.



Etapa A. 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromo-5-fluorobenzoato de metilo.

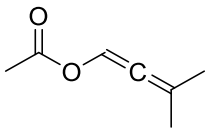
A un matraz cargado con 2-bromo-4,5-difluorobenzoato de metilo (100,0 g, 398 mmol), 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3 H-1,2,4-triazol-3-ona (Intermedio 1, 113,5 g, 508 mmol) y K_2CO_3 (100,0 g, 724 mmol) se añadió DMF anhidra (1000 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 50 °C durante 16 horas y, después, se añadió 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3 H-1,2,4-triazol-3-ona adicional (11 g, 51 mmol). La mezcla de reacción continuó agitándose a 50 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. Se añadió agua (1000 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el producto crudo (190 g). El producto se agitó en DMF (500 ml) por 30 minutos, después se añadió agua (500 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (180 g, rendimiento: 90 %). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 7,44–7,27 (m, 5 H), 4,60 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) ppm.

Etapa B. 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-3-hidroxi-4-isopropil-1-oxoisocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

A una mezcla de metil 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1 H-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromo-5-fluorobenzoato (30 g, 65,9 mmol), Xantphos (4,02 g, 6,6 mmol), $[Pd(alil)Cl]_2$ (1,38 g, 3,77 mmol), Cs_2CO_3 (42,6 g, 130 mmol) en dimetilacetamida (300 ml) se añadió lentamente 3-metilbutanal (41,4 ml, 386 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 80 °C durante 22 horas. La mezcla se filtró y se apagó con solución acuosa deNH_4Cl hasta que el “pH” cambió a 7-8. La mezcla se

extrajo con acetato de etilo (2000 ml x 2). El extracto orgánico combinado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, elución por gradiente: 1-33 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite (61,7 g, rendimiento: 56 %). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,44–7,28 (m, 5H), 5,92 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,37 (br s, 1H), 3,85 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,92 (spt, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) ppm.

Intermedio 12: Acetato de 3-metilbuta-1,2-dien-1-ilo.



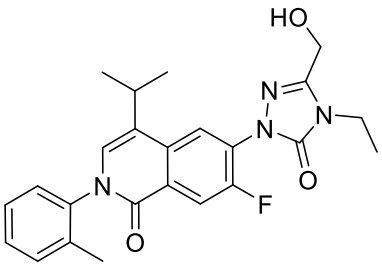
Etapa A. Acetato de 2-metilbuto-3-in-2-ilo.

A una mezcla de $Mg(ClO_4)_2$ (796 mg, 3,6 mmol) en anhídrido acético (38 g, 371 mmol) a 0 °C se añadió 2-metil-3-butin-2-ol (30 g, 357 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, después, después se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y solución acuosa saturada de Na_2CO_3 La capa orgánica se separó, secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a 0 °C. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (elución: DCM) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (35,8 g, rendimiento: 80 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,54 (s, 1 H), 2,03 (s, 3 H), 1,67 (s, 6 H) ppm.

Etapa B. Acetato de 3-metilbuta-1,2-dien-1-ilo.

A una solución de acetato de 2-metilbut-3-in-2-ilo (2,5 g, 20 mmol) en DCM (20 ml) se añadió $AgBF_4$ (117 mg, 0,6 mmol) bajo nitrógeno. La solución incolora resultante se agitó bajo nitrógeno a 35 °C durante 2 horas hasta que la mezcla se convirtió en una solución negra. La mezcla se lavó con amoniaco acuoso (10 %). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (elución por gradiente: 0 - 3 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto como un aceite amarillo (650 mg, rendimiento: 26 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 (dt, *J* = 4,1, 2,0 Hz, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 1,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 6 H) ppm.

Ejemplo 22 de PCT/IB 2020/053601 (que se publicó como WO2020/212897 el 22 de octubre de 2020) describe 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona (Compuesto 22).



Etapa A, 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4- isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona.

A una mezcla de 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-3-hidroxi-4-isopropil-1-oxisocromen-6-il)-2,4-dihidro-3 H-1,2,4-triazol-3-ona (Intermedio 11, 56 g, 123 mmol) en AcOH (160 ml) se añadió o-toluidina (14,8 g, 138 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y, después, el "pH" se ajustó a 7-8 con solución acuosa de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (160 ml x 2). El extracto orgánico combinado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo de 0-20 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un aceite (32,5 g, rendimiento: 50 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{31}H_{31}FN_4O_3$, 526,2; m/z encontrada, 527,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,44–7,27 (m, 9H), 6,84 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,89 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,23 (spt, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,31 (dd, *J* = 6,8, 2,1 Hz, 6H) ppm.

Etapa B. 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona.

A una solución agitada de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin- 1(2H)-ona (26,5 g, 50,3 mmol) en DCM (230 ml) a -78 °C se añadió una solución DCM (1 M) de BCl_3 (290 ml, 290 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C por 0,5 horas. La reacción se apagó por MeOH (100 ml) a -78 °C hasta -20 °C. La mezcla se dividió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (110 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (30 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo (27,5 g). El producto se trituró con metiletilcetona (82 ml) y heptano

(290 ml) para dar un producto puro (17,5 g), que se recristalizó en etanol y agua para dar el compuesto del título como un sólido blanco (16 g, rendimiento: 73 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{25}FN_4O_3$, 436,2; m/z encontrada, 437,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (d, *J* = 11,2, 1 H), 8,08 (d, *J* = 6,8, 1 H), 7,39-7,33 (m, 3 H), 7,28 (s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 4,69 (br s, 2 H), 3,94 (q, *J* = 7,11 Hz, 2 H), 3,27 (td, *J* = 13,66, 6,82 Hz, 1 H), 2,32 (br s, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 1,45 (t, *J* = 7,11 Hz, 3 H), 1,32 (dd, *J* = 6,82, 1,83 Hz, 6 H) ppm.

Se observa que los compuestos de Fórmula (Z) descritos en la presente descripción se describen en PCT/IB2020/053601 (que se publicó como WO2020/212897 el 22 de octubre de 2020), que se incorpora en la presente descripción como referencia, en su totalidad para todos los fines.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un agente hipometilante.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un agente hipometilante.

De acuerdo con las modalidades, el agente hipometilante es azacitidina, decitabina o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con modalidades particulares, el agente hipometilante es azacitidina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y un inhibidor de BCL-2.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que consiste en un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y un inhibidor de BCL-2.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1** y venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2** y venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3** y venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este y venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-b** o un hidrato de este y venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4** y venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico es azacitidina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es azacitidina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es al menos un otro agente antineoplásico es azacitidina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es azacitidina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es azacitidina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es azacitidina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es azacitidina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es azacitidina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es azacitidina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico es azacitidina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y azacitidina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y azacitidina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y azacitidina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y azacitidina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y azacitidina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y azacitidina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y azacitidina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y azacitidina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico es decitabina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es decitabina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es decitabina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es decitabina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es decitabina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es decitabina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es decitabina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es decitabina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es decitabina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un agente intercalante de ADN.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato

farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un agente intercalante del ADN.

De acuerdo con las modalidades, el agente intercalante de ADN es una antraciclina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es una antraciclina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es una antraciclina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es una antraciclina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es una antraciclina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es una antraciclina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es una antraciclina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es una antraciclina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es una antraciclina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es una antraciclina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (i), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un análogo de pirimidina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un análogo de pirimidina.

De acuerdo con las modalidades, el análogo de pirimidina es citarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato

farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es citarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es citarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es citarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es citarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es citarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es citarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es citarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es citarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es citarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un análogo de purina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un análogo de purina.

De acuerdo con las modalidades, el análogo de purina es fludarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es fludarabina

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato

farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es fludarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es fludarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es fludarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es fludarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es fludarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es fludarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es fludarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es fludarabina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (Z), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de IDH.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de la isocitrato deshidrogenasa-1 (p. ej., ivosidenib).

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de IDH es ivosidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es ivosidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es ivosidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este,

venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es ivosidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es ivosidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es ivosidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es ivosidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**-**a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es ivosidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es ivosidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es ivosidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este

y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de la isocitrato deshidrogenasa-2 (p. ej., enasidenib).

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de IDH es enasidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es enasidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es enasidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es enasidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es enasidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es enasidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es enasidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es enasidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es enasidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es enasidenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un agente antineoplásico inmunomodulador.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un agente antineoplásico inmunomodulador que es un inhibidor de PD-1.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un agente antineoplásico inmunomodulador.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un agente antineoplásico inmunomodulador que es un inhibidor de PD-1.

De acuerdo con las modalidades, el agente antineoplásico inmunomodulador es nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab, talidomida, lenalidomida, pomalidomida, bacilo de Calmette–Guérin (BCG) o levamisol.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es nivolumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es nivolumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este,

venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es nivolumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es nivolumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es nivolumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es nivolumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es nivolumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es nivolumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es nivolumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato

farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es atezolizumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es atezolizumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es atezolizumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es atezolizumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es atezolizumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es atezolizumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es atezolizumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es atezolizumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es atezolizumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es pembrolizumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es pembrolizumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es pembrolizumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es pembrolizumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es pembrolizumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es pembrolizumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es pembrolizumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es pembrolizumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es pembrolizumab.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es talidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es talidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es talidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es talidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es talidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es talidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es talidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es talidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es talidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es lenalidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es lenalidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es lenalidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es lenalidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es lenalidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es lenalidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o un solvato

farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es lenalidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es lenalidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es lenalidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es pomalidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es pomalidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es pomalidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es pomalidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es pomalidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es pomalidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es pomalidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es pomalidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es pomalidomida.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es BCG.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato

farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es BCG.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es BCG.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es BCG.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es BCG.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es BCG.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es BCG.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es BCG.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es BCG.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es levamisol.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es levamisol.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es levamisol.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es levamisol.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es levamisol.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es levamisol.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o un solvato

farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es levamisol.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es levamisol.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es levamisol.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de DHODH.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de DHODH.

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de DHODH es un compuesto de Fórmula (Z), o una sal, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde

al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de DHODH de Fórmula (Z), o una sal, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de DHODH de Fórmula (Z), o una sal, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de DHODH de Fórmula (Z), o una sal, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de DHODH de Fórmula (Z), o una sal, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de DHODH de Fórmula (Z), o una sal, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al

menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de DHODH de Fórmula (Z), o una sal, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de DHODH de Fórmula (Z), o una sal, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de BCL-2 de Fórmula (Z), o una sal, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de DHODH de Fórmula (Z), o una sal, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (Z), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de quinasa.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o un solvato

farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de la quinasa.

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de quinasa es un inhibidor de serina y/o tirosina quinasa.

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de quinasa es un inhibidor de FLT3 y/o BTK.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de FLT3.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (i), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de FLT3.

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de FLT3 es sorafenib, sunitinib, midostaurina (PKC412), lestaurtinib (CEP-701), tandutinib (MLN518), quizartinib (AC220), gilteritinib (ASP2215), o KW-2449,

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es sorafenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato

farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es sorafenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es sorafenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es sorafenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es sorafenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es sorafenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es sorafenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es sorafenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es sorafenib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es sunitinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es sunitinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es sunitinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es sunitinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es sunitinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es sunitinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es sunitinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es sunitinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es sunitinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es midostaurina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es midostaurina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este,

venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es midostaurina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es midostaurina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es midostaurina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es midostaurina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es midostaurina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es midostaurina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es midostaurina.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es lestaurtinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es lestaurtinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es lestaurtinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es lestaurtinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es lestaurtinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es lestaurtinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es lestaurtinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es lestaurtinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es lestaurtinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es tandutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es tandutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es tandutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es tandutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es tandutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es tandutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es tandutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es tandutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es tandutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es AC220.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es AC220.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este,

venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es AC220.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es AC220.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es AC220.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es AC220.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es AC220.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es AC220.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es AC220.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es ASP2215.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es ASP2215.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es ASP2215.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es ASP2215.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es ASP2215.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es ASP2215.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es ASP2215.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o un solvato

farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es ASP2215.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es ASP2215.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es KW-2449.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es KW-2449.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es KW-2449.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es KW-2449.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es KW-2449.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es KW-2449.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es KW-2449.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es KW-2449.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es KW-2449.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de BTK.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de BTK.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de BTK.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de BTK.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de BTK.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de BTK.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de BTK.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de BTK.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de BTK.

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de BTK es ibrutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es ibrutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es ibrutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es ibrutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es ibrutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es ibrutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es ibrutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es ibrutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es ibrutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es ibrutinib.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de CD20.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (i), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de CD20.

De acuerdo con las modalidades, el inhibidor de CD20 es un anticuerpo anti-CD20, en particular obinutuzumab (GA101).

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de CD20.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de CD20.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de CD20.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de CD20.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de CD20.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de CD20.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es un inhibidor de CD20.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de BCL-2 y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es GA101.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o una sal o un solvato

farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico, en donde al menos un otro agente antineoplásico es GA101.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, venetoclax o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un otro agente antineoplásico es GA101.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A1**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es GA101.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A2**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es GA101.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A3**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es GA101.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-a** o un solvato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es GA101.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4-b** o un hidrato de este, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es GA101.

En algunas modalidades, se proporciona una terapia de combinación que comprende el Compuesto **A4**, venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente antineoplásico es GA101.

Se considera que todas las combinaciones posibles de las modalidades indicadas anteriormente están abarcadas dentro del alcance de la invención.

En algunas modalidades, se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que ha sido diagnosticado con un trastorno hematopoyético. La presente invención se relaciona, por ejemplo, con métodos novedosos que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de menina-MLL como se describe en la presente descripción; y una cantidad coterapéuticamente efectiva de un inhibidor de BCL-2; y opcionalmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un otro agente antineoplásico.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral a un sujeto.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administra en una dosis de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg al sujeto.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administra en una dosis de aproximadamente 2,5 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg al sujeto.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administra en una dosis de aproximadamente 7,5 mg/kg a aproximadamente 12,5 mg/kg al sujeto.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administra en una dosis de aproximadamente 8 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg al sujeto.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administra en una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg al sujeto.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde el inhibidor de BCL-2 se administra por vía oral a un sujeto.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde el inhibidor de BCL-2 se administra en una dosis de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg al sujeto.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde el inhibidor de BCL-2 se administra en una dosis de aproximadamente 2,5 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg al sujeto.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describe en la presente descripción, en donde el inhibidor de BCL-2 se administra en una dosis de aproximadamente 7,5 mg/kg a aproximadamente 12,5 mg/kg al sujeto.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde el inhibidor de BCL-2 se administra en una dosis de aproximadamente 8 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg al sujeto.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde el inhibidor de BCL-2 se administra en una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg al sujeto.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde al menos un otro agente antineoplásico se administra al sujeto por vía intravenosa o subcutánea.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde al menos un otro agente antineoplásico se administra por vía intravenosa o subcutánea en una dosis de aproximadamente 10 mg/m^2 a aproximadamente 250 mg/m^2 al sujeto.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde al menos un otro agente antineoplásico se administra por vía intravenosa o subcutánea en una dosis de aproximadamente 50 mg/m^2 a aproximadamente 150 mg/m^2 al sujeto.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde al menos un otro agente antineoplásico se administra por vía intravenosa o subcutánea en una dosis de aproximadamente 60 mg/m^2 a aproximadamente 100 mg/m^2 al sujeto.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde al menos un otro agente antineoplásico se administra por vía intravenosa o subcutánea en una dosis de aproximadamente 75 mg/m^2 al sujeto.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde al menos un otro agente antineoplásico se administra al sujeto por vía oral en una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg al sujeto.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos para tratar a un sujeto que ha sido diagnosticado con cáncer (p. ej., en donde el cáncer es un trastorno hematopoyético, tal como el síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), un linfoma linfocítico pequeño (SLL) o leucemia linfocítica crónica (CLL), en donde el método comprende administrar al sujeto:

una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica de este, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este; y

una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de DHODH de Fórmula (Z) o una sal, isótopo, N-óxido, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este;

por ejemplo, en donde el inhibidor de menina-MLL y el inhibidor de DHODH se administran de acuerdo con sus esquemas de dosificación durante un período de tiempo, p. ej., (i) simultánea o secuencialmente en cualquier orden en el mismo día o en un período de tiempo (p. ej., un período de 21 días, o un período de 28 días, o un período de 3 meses, o un período de 6 meses, o un período de un año, etc.), y/o (ii) en diferentes días dentro de un período de tiempo.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos para tratar a un sujeto que ha sido diagnosticado con cáncer (p. ej., en donde el cáncer es un trastorno hematopoyético, tal como el síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mieloide aguda

(AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), un linfoma linfocítico pequeño (SLL) o leucemia linfocítica crónica (CLL), en donde el método comprende administrar al sujeto:

una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de menina-MLL que es el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., Compuesto **A1** o Compuesto **A2** o Compuesto **A3** o compuesto **A4-a** o un solvato de este, o Compuesto **A4-b** o un hidrato de este, o Compuesto **A4**); y

una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de DHODH que es Compuesto **22** o una sal, solvato, estereoisómero, variante isotópica, o N-óxido farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., 6-(4-etil-3-(hidroximetil) -5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil) isoquinolin-1(2H)-ona);

por ejemplo, en donde el inhibidor de menina-MLL y el inhibidor de DHODH se administran de acuerdo con sus esquemas de dosificación durante un período de tiempo, p. ej., (i) simultánea o secuencialmente en cualquier orden en el mismo día o en un período de tiempo (p. ej., un período de 21 días, o un período de 28 días, o un período de 3 meses, o un período de 6 meses, o un período de un año, etc.), y/o (ii) en diferentes días dentro de un período de tiempo.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administra al sujeto diariamente.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administra al sujeto diariamente durante al menos 7 días.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde el inhibidor de BCL-2 se administra al sujeto diariamente.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde el inhibidor de BCL-2 se administra al sujeto diariamente durante al menos 7 días.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde al menos un otro agente antineoplásico se administra al sujeto diariamente.

Una modalidad adicional de la invención se relaciona con métodos como se describen en la presente descripción, en donde al menos un otro agente antineoplásico se administra al sujeto diariamente durante al menos 21 días.

Las dosificaciones óptimas de cualquiera de los compuestos terapéuticos descritos en la presente descripción que se administrarán pueden determinarse fácilmente y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el avance de la enfermedad, síndrome, afección o trastorno. Además, los factores asociados con el sujeto particular que se va a tratar, que incluyen: género, edad, peso, dieta y tiempo de administración, resultará en la necesidad de ajustar la dosis para alcanzar un nivel terapéutico adecuado y el efecto terapéutico deseado.

Por lo tanto, las dosificaciones anteriores ilustran el caso promedio. Pueden existir, por supuesto, casos individuales en donde se ameritan rangos de dosificaciones mayores o menores y estos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos terapéuticos descritos en la presente descripción pueden administrarse en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación

anteriores o por medio de aquellas composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la técnica cada vez que se administra el uso de los compuestos terapéuticos descritos en la presente descripción a un sujeto que necesita de este.

Los compuestos terapéuticos descritos en la presente descripción pueden administrarse al sujeto simultánea o secuencialmente.

Cuando se administran secuencialmente, el inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I) se puede administrar primero. Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar ya sea en la misma composición farmacéutica o en una composición farmacéutica diferente. Por ejemplo, el inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I) se puede administrar antes, simultáneamente con, o después de la administración del inhibidor de BCL-2. Por ejemplo, el inhibidor de BCL-2 se puede administrar antes, simultáneamente con o después de la administración del otro agente antineoplásico opcional. La terapia adyuvante, es decir, donde uno o dos agentes se usan como el tratamiento primario y el otro agente se usa para ayudar a ese tratamiento primario, es también una modalidad de la presente invención.

Una modalidad de la invención se relaciona con una cantidad terapéuticamente efectiva de un menina-MLL Inucleico que incluye los compuestos de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las modalidades, para usar en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de BCL-2; y opcionalmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un otro agente antineoplásico. En ciertas modalidades, las cantidades terapéuticamente efectivas mencionadas anteriormente se administran en formas de dosificación separadas para usar en el tratamiento de un sujeto que ha sido diagnosticado con un trastorno hematopoyético.

Una modalidad de la invención se relaciona con un producto farmacéutico que incluye un inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos como se mencionó en cualquiera de las modalidades, y un inhibidor de BCL-2 y opcionalmente, al menos un otro agente antineoplásico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un sujeto que ha sido diagnosticado con un trastorno hematopoyético.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar algunos de los conceptos descritos en esta descripción. Si bien se considera que el Ejemplo proporciona una modalidad, no debe considerarse que limita las modalidades más generales descritas en la presente descripción.

EJEMPLOS

Esquemas sintéticos generales

Venetoclax

El venetoclax está disponible comercialmente.

Azacitidina

La azacitidina está disponible comercialmente.

Compuestos de la Fórmula I

En esta sección, como en todas las otras secciones a menos que el contexto lo indique de cualquier otra manera, las referencias a la Fórmula (I) también incluyen todos los otros subgrupos y ejemplos de estos como se define en la presente descripción.

La preparación general de algunos ejemplos típicos de los compuestos de Fórmula (I) se describe a continuación y en los ejemplos específicos, y se preparan generalmente a partir de materiales de partida que están disponibles comercialmente o se preparan mediante procesos sintéticos estándar usados comúnmente por los expertos en la técnica de química orgánica. Los siguientes esquemas solo pretenden representar ejemplos de la invención y de ninguna manera pretenden limitar la invención.

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) también pueden prepararse mediante protocolos de reacción análoga como se describe en los esquemas generales más abajo, combinados con procesos sintéticos estándar usados comúnmente por los expertos en la técnica.

El experto se dará cuenta que en las reacciones descritas en los Esquemas, aunque esto no siempre se muestra explícitamente, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos (por ejemplo, grupos hidroxi, amino o carboxi) donde estos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Generalmente, los grupos protectores (PG) convencionales pueden usarse de acuerdo con la práctica estándar. Los grupos protectores pueden retirarse en una etapa posterior conveniente, por medio del uso de métodos conocidos en la técnica.

El experto se dará cuenta que en las reacciones descritas en los esquemas, puede ser aconsejable o necesario realizar la reacción bajo una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, bajo atmósfera de gas de N_2.

Resultará evidente para el experto que pueda ser necesario enfriar la mezcla de reacción antes del tratamiento de reacción (se refiere a la serie de manipulaciones requeridas para aislar y purificar el(los) producto(s) de una reacción química tal como, por ejemplo, enfriamiento, cromatografía de columna, extracción).

El experto se dará cuenta que calentar la mezcla de reacción bajo agitación puede mejorar el resultado de la reacción. En algunas reacciones, puede usarse calentamiento por microondas en lugar de calentamiento convencional para acortar el tiempo de reacción general.

El experto se dará cuenta que otra secuencia de las reacciones químicas mostradas en los Esquemas más abajo, también puede resultar en el compuesto deseado de la Fórmula (I).

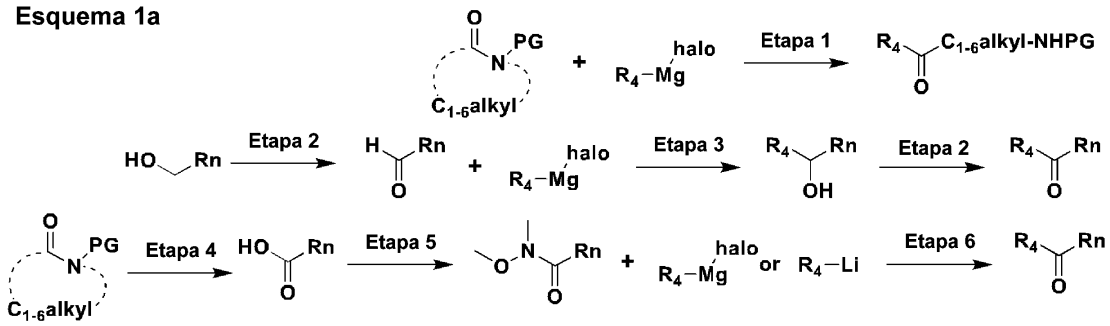
El experto se dará cuenta que los intermedios y los compuestos finales mostrados en los Esquemas más abajo pueden funcionalizarse además de acuerdo con los métodos bien conocidos por el experto en la técnica. Los intermedios y compuestos descritos en la presente descripción pueden aislarse de forma libre o como una sal, o un solvato de estos. Los intermedios y compuestos descritos en la presente descripción puede sintetizarse en forma de mezclas de tautómeros y formas estereoisoméricas que pueden separarse entre sí siguiendo los procedimientos de resolución conocidos en la técnica.

Todas las abreviaturas usadas en los esquemas generales para la Fórmula (I) son como se definen en la Tabla 1B a continuación en la parte Ejemplos. Las variables son como se definen en el alcance o como se definen específicamente en los esquemas generales.

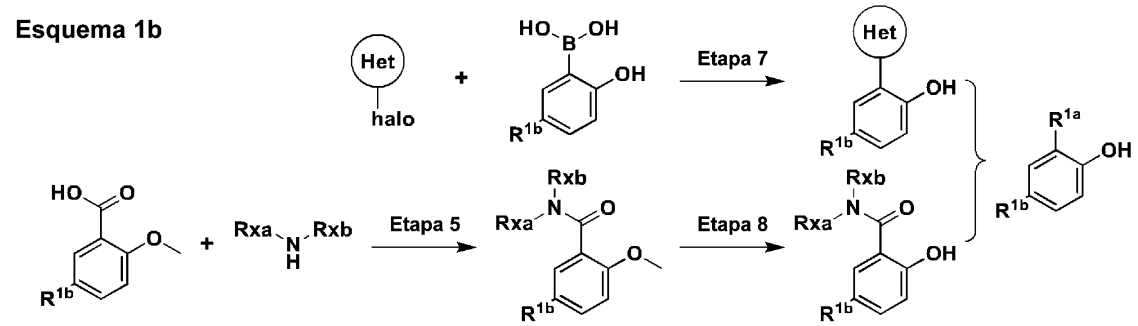
Parte A) Esquemas 1a, 1b, 1c, 2a, 2b y 3

Rn = C_{1-6}alkyl-NR^{8a}PG or C_{1-6}alkyl-OPG or C_{1-6}alkyl-C(=O)OR^{9a}, PG = grupo protector

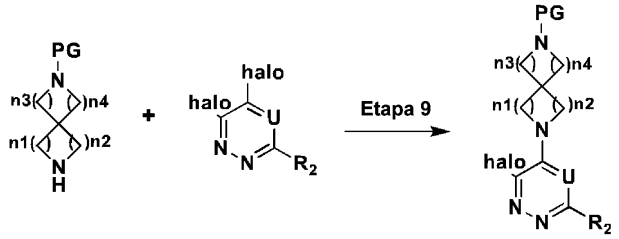
Esquema 1a



Esquema 1b



Esquema 1c



En los Esquemas 1a, 1b y 1c se aplican las siguientes condiciones de reacción:

Etapa 1: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo, -70 °C, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TMEDA y un reactivo organometálico adecuado tal como, por ejemplo, bromuro de isopropilmagnesio, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, THF;

Etapa 2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de 0 °C a RT, en presencia de un reactivo oxidativo adecuado tal como, por ejemplo, DMP, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM;

Etapa 3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de -20 °C a RT, en presencia de un reactivo organometálico adecuado tal como, por ejemplo, bromuro de isopropilmagnesio, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, THF;

Etapa 4: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 80 °C, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, NaOH, en solventes adecuados tales como, por ejemplo, THF y H_2O;

Etapa 5: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, RT, en presencia de reactivos de condensación de amida adecuados tales como, por ejemplo, EDCI y HOBt, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo NMM, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM;

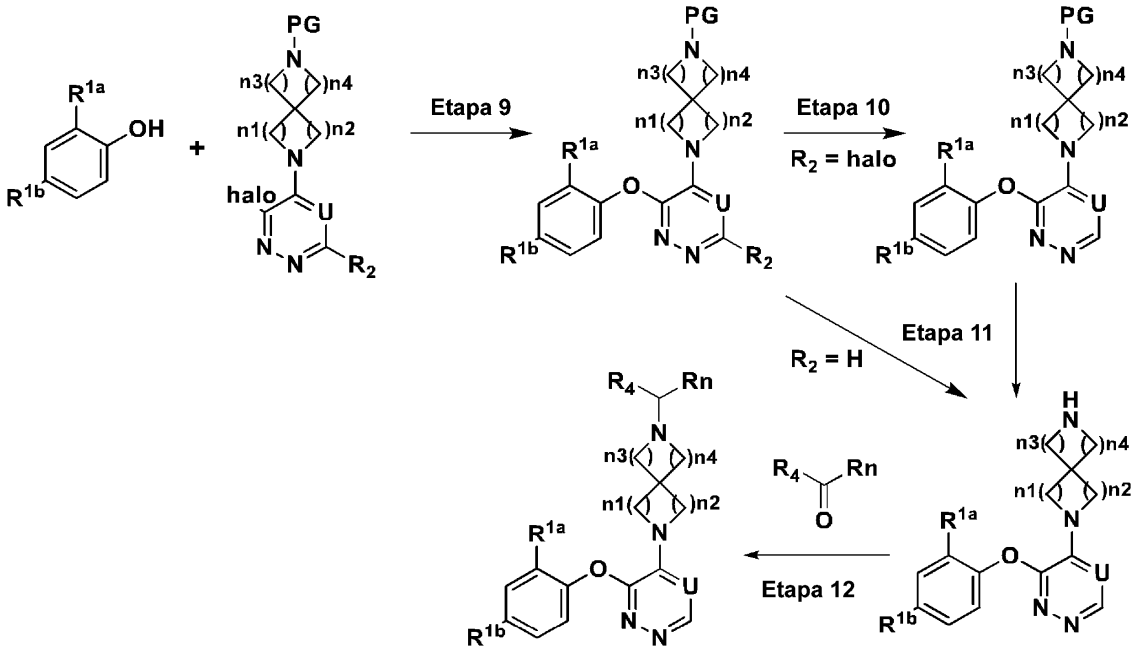
Etapa 6: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo -70 °C, en presencia de un reactivo organometálico adecuado tal como, por ejemplo, isopropillitio, en un solvente adecuado tal como por ejemplo THF;

Etapa 7: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 90 °C, en presencia de un catalizador organometálico adecuado tal como, por ejemplo, $Pd(dppf)Cl_2$, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Na_2CO_3, en solventes adecuados tales como, por ejemplo 1,4-dioxano y H_2O;

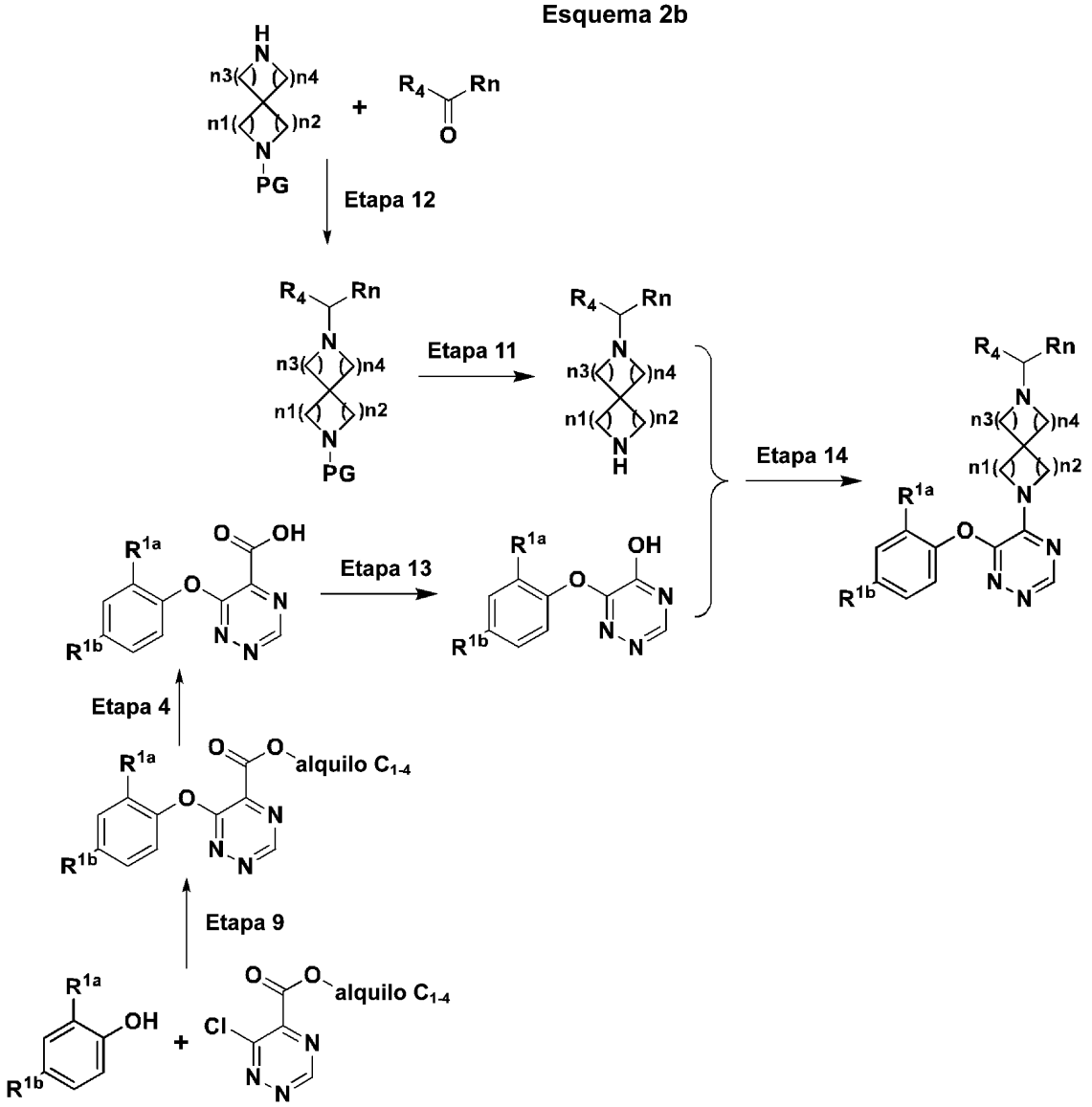
Etapa 8: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de 0 °C a RT, en presencia de un ácido de Lewis adecuado tal como, por ejemplo, BBr_3, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM;

Etapa 9: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de -78 °C a 40 °C, en particular de 0 °C a RT, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA, DBU o K_2CO_3, en un solvente adecuado tal como por ejemplo DCM, THF o DMF;

Esquema 2a



Esquema 2b



En los Esquemas 2a y 2b, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

Etapa 9: Ver la Etapa 9 en el Esquema 1;

Etapa 10: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, RT, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd/C, en presencia de un reactivo reductor adecuado tal como, por ejemplo, H_2, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA, en un solvente adecuado tal como por ejemplo

THF; Alternativamente, a una temperatura adecuada tal como RT, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, $Pd(dppf)Cl_2$·un complejo DCM, un agente reductor adecuado tal como $NaBH_4$, una base adecuada tal como, por ejemplo, TMEDA, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, THF.

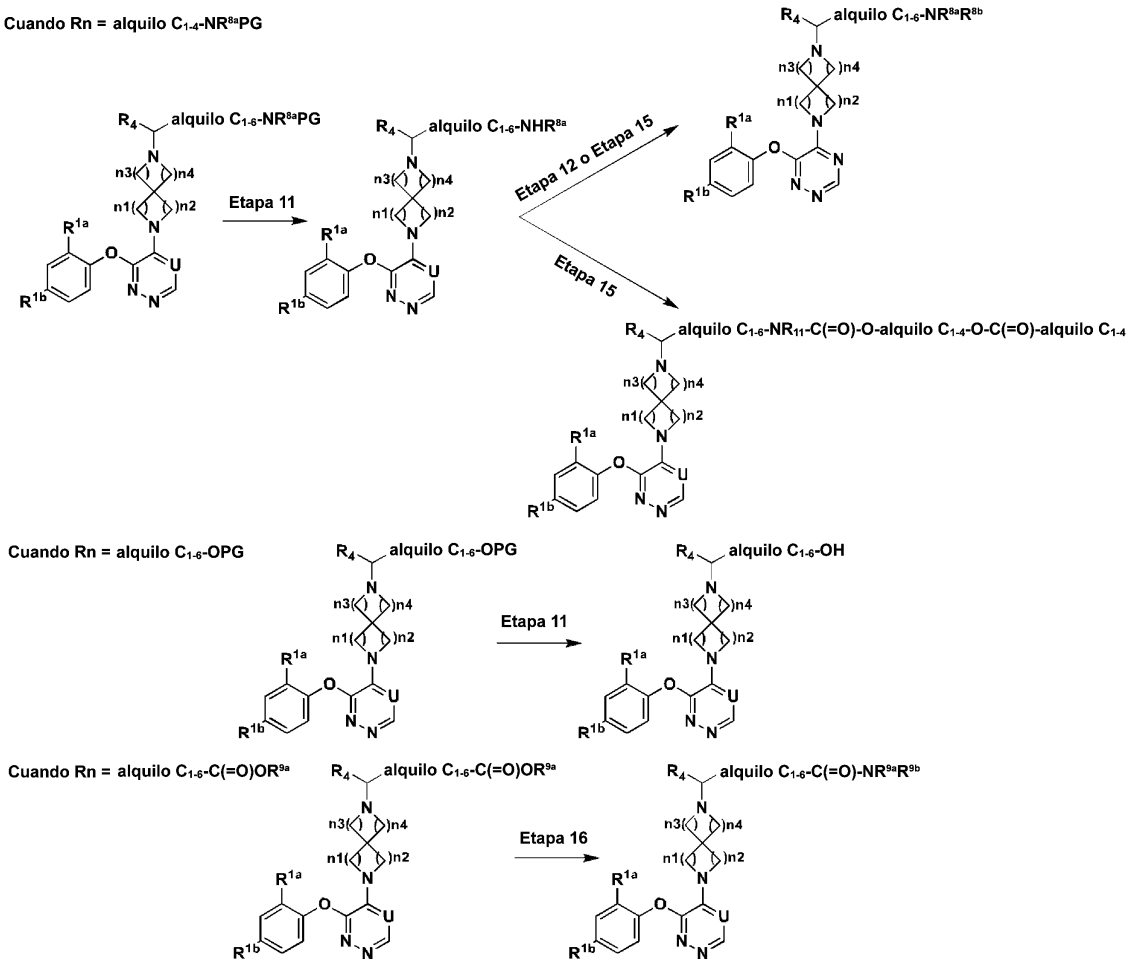
Etapa 11: para la desprotección N, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, RT, en presencia de un ácido adecuado como, por ejemplo, TFA, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM; para desprotección O, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, RT, en presencia de un ácido adecuado como, por ejemplo, ácido 4-metilbencensulfónico, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, MeOH;

Etapa 12: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 80 °C, opcionalmente, en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como, por ejemplo, $ZnCl_2$, en presencia de un reactivo reductor adecuado tal como, por ejemplo, $NaBH_3CN$, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, MeOH;

Etapa 13: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, RT, en presencia de un catalizador organometálico adecuado tal como, por ejemplo, $Ag(Phen)_2OTf$, en presencia de un reactivo de bromación adecuado tal como, por ejemplo, 1,3-dibromo-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, DCE;

Etapa 14: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, RT, en presencia de un reactivo de cloración adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de oxalilo, en presencia de DMF, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM.

Esquema 3



En el Esquema 3, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

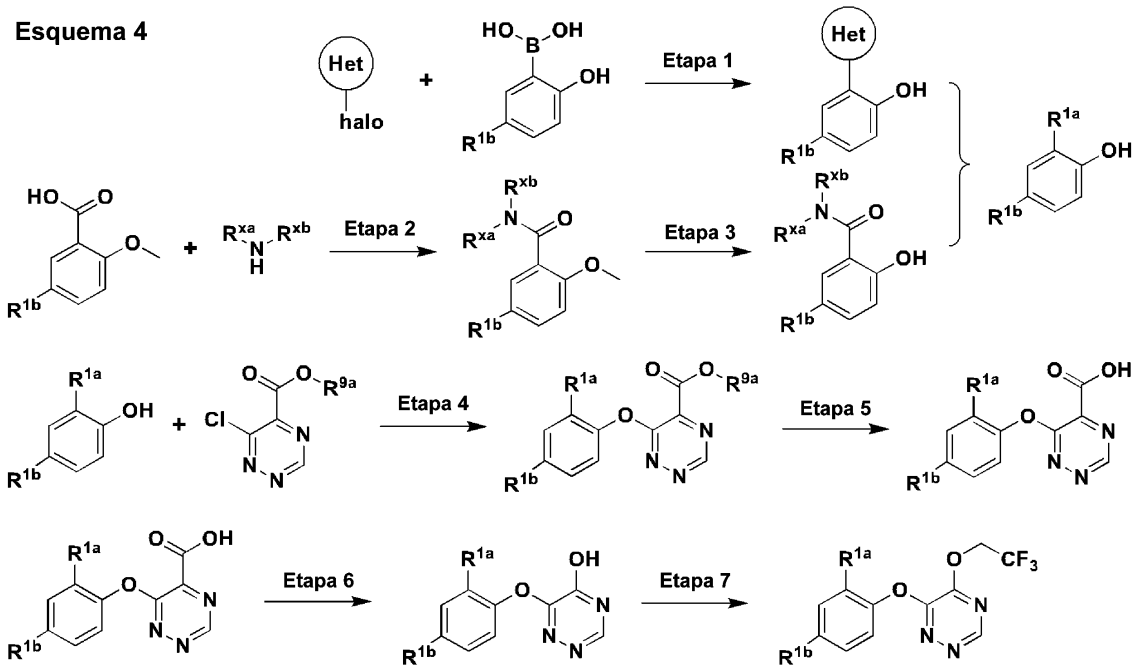
Etapa 11-12: Ver la Etapa 11-12 en el Esquema 2;

Etapa 15: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 80 °C, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo Cs_2CO_3, en solvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF;

Etapa 16: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 40 °C, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, amoníaco, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano.

Parte B) Esquemas 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12

Esquema 4



En el Esquema 4, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

Etapa 1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 90 °C, en presencia de un catalizador organometálico adecuado tal como, por ejemplo, Pd(dppf)Cl $_2$, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Na_2CO_3, en solventes adecuados tales como, por ejemplo 1,4-dioxano y H_2O;

Etapa 2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, RT, en presencia de reactivo de condensación de amida adecuado tal como, por ejemplo, HATU, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, DIEA, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM;

Etapa 3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de -78 °C a RT, en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como, por ejemplo, BBr_3, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM;

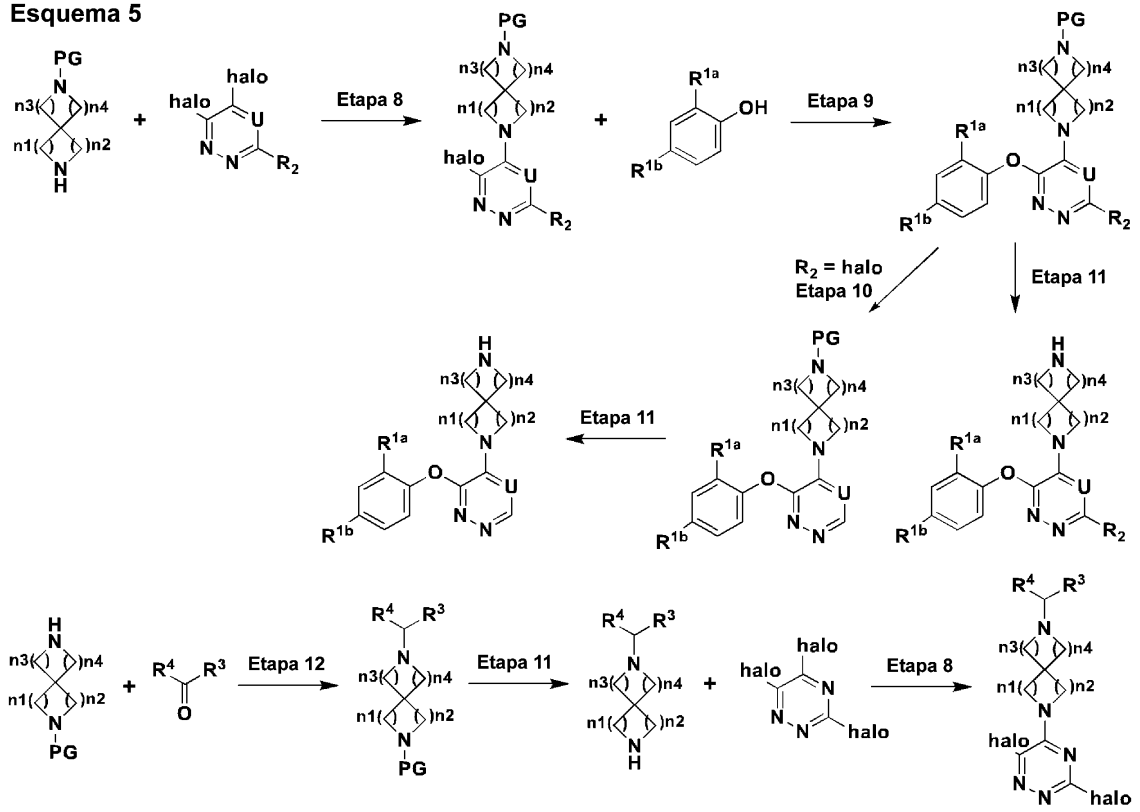
Etapa 4: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de -78 °C a 40 °C, en particular de 0 °C a RT, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA, DBU o K_2CO_3, en un solvente adecuado tal como por ejemplo DCM, THF o DMF;

Etapa 5: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, RT, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, LiOH $\cdot H_2O$, en solventes adecuados tales como, por ejemplo, THF y H_2O;

Etapa 6: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, RT, en presencia de un catalizador organometálico adecuado tal como, por ejemplo, Ag $(Phen)_2OTf$, en presencia de un reactivo de bromación adecuado tal como, por ejemplo, 1,3-dibromo-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, DCE;

Etapa 7: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, RT, en presencia de un reactivo de bromación adecuado tal como 1,3-dibromo-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona, en presencia de 2,2,2-trifluoroetan-1-ol como solvente.

Esquema 5



En el Esquema 5, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

Etapa 8: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de -78 °C a 40 °C, en particular de 0 °C a RT, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA, DBU o K_2CO_3, en un solvente adecuado tal como por ejemplo DCM, THF o DMF;

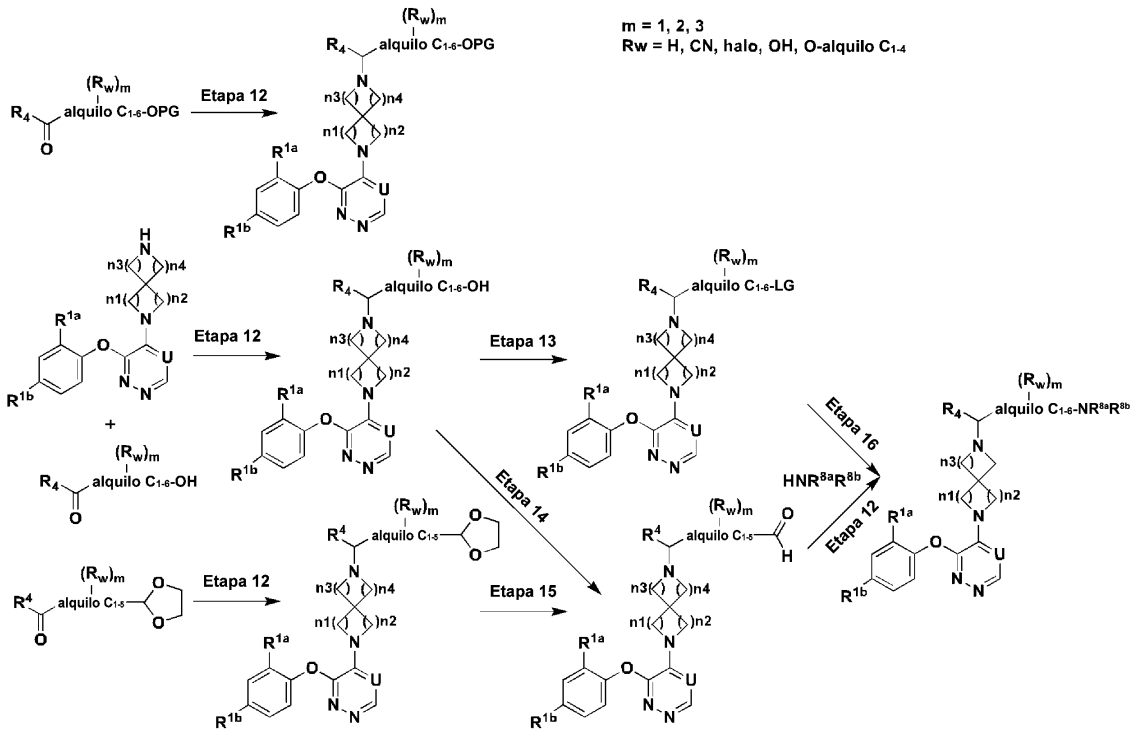
Etapa 9: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de -78 °C a 40 °C, en particular de 0 °C a RT, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA, DBU o K_2CO_3, en un solvente adecuado tal como por ejemplo DCM, THF o DMF;

Etapa 10: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, RT, en presencia de un catalizador organometálico adecuado como por ejemplo Pd/C y una base adecuada como por ejemplo TEA, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, MeOH bajo atmósfera de H_2;

Etapa 11: Cuando PG es Boc, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, RT, en presencia de un ácido adecuado como por ejemplo TFA, en un solvente adecuado tal como por ejemplo DCM.

Esquema 6

m = 1, 2, 3
Rw = H, CN, halo, OH, O-alquilo C_{1-4}



En el Esquema 6, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

Etapa 12: condición de aminación reductora, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de RT a 80 °C, en presencia o ausencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como, por ejemplo, $ZnCl_2$ o un ácido, por ejemplo, AcOH, en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, $NaBH_3CN$, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, MeOH;

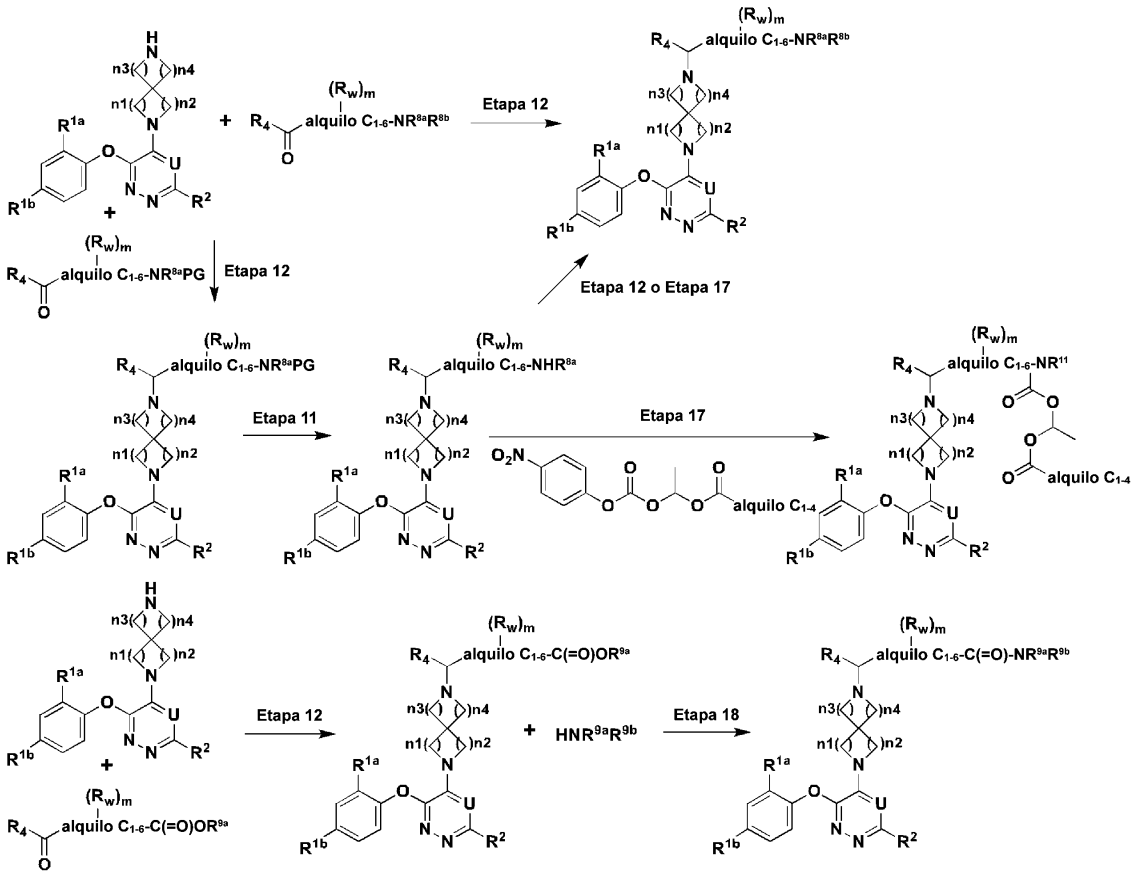
Etapa 13: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 0 °C, en presencia de un electrófilo adecuado como, por ejemplo, MsCl, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM;

Etapa 14: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de 0 °C a RT, en presencia de un agente oxidante adecuado como, por ejemplo, DMP, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM;

Etapa 15: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 50 °C, en presencia de un ácido adecuado como, por ejemplo, HCl, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, ACN;

Etapa 16: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, RT, en presencia o ausencia de una base adecuada como por ejemplo TEA, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, THF.

Esquema 7



En el Esquema 7, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

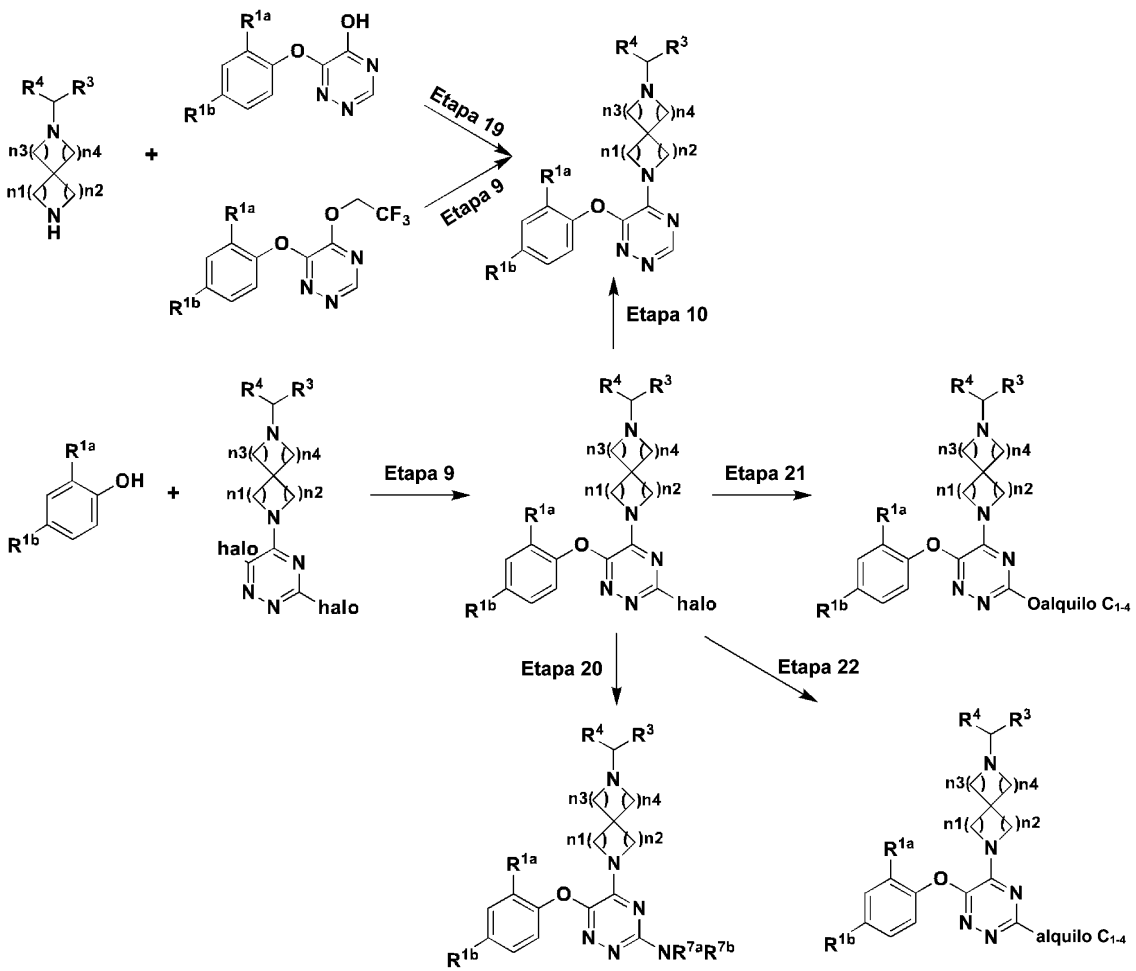
Etapa 11: Cuando PG es Boc, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, RT, en presencia de un ácido adecuado como por ejemplo TFA, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM;

Etapa 12: condición de aminación reductora, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de RT a 80 °C, en presencia o ausencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como, por ejemplo, $ZnCl_2$ o un ácido, por ejemplo, AcOH, en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, $NaBH_3CN$, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, MeOH;

Etapa 17: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de RT a 80 °C, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, DIEA o Cs_2CO_3, en solvente adecuado tal como por ejemplo DCM o DMF;

Etapa 18: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 40 °C, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, amoníaco, en un solvente adecuado tal como para 1,4-dioxano.

Esquema 8



En el Esquema 8, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

Etapa 9: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de -78 °C a 40 °C, en particular de 0 °C a RT, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA, DBU o K_2CO_3, en un solvente adecuado tal como por ejemplo DCM, THF o DMF;

Etapa 10: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, RT, en presencia de un catalizador organometálico adecuado como por ejemplo Pd/C, opcionalmente en presencia de una base adecuada como por ejemplo TEA, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, MeOH bajo atmósfera de H_2;

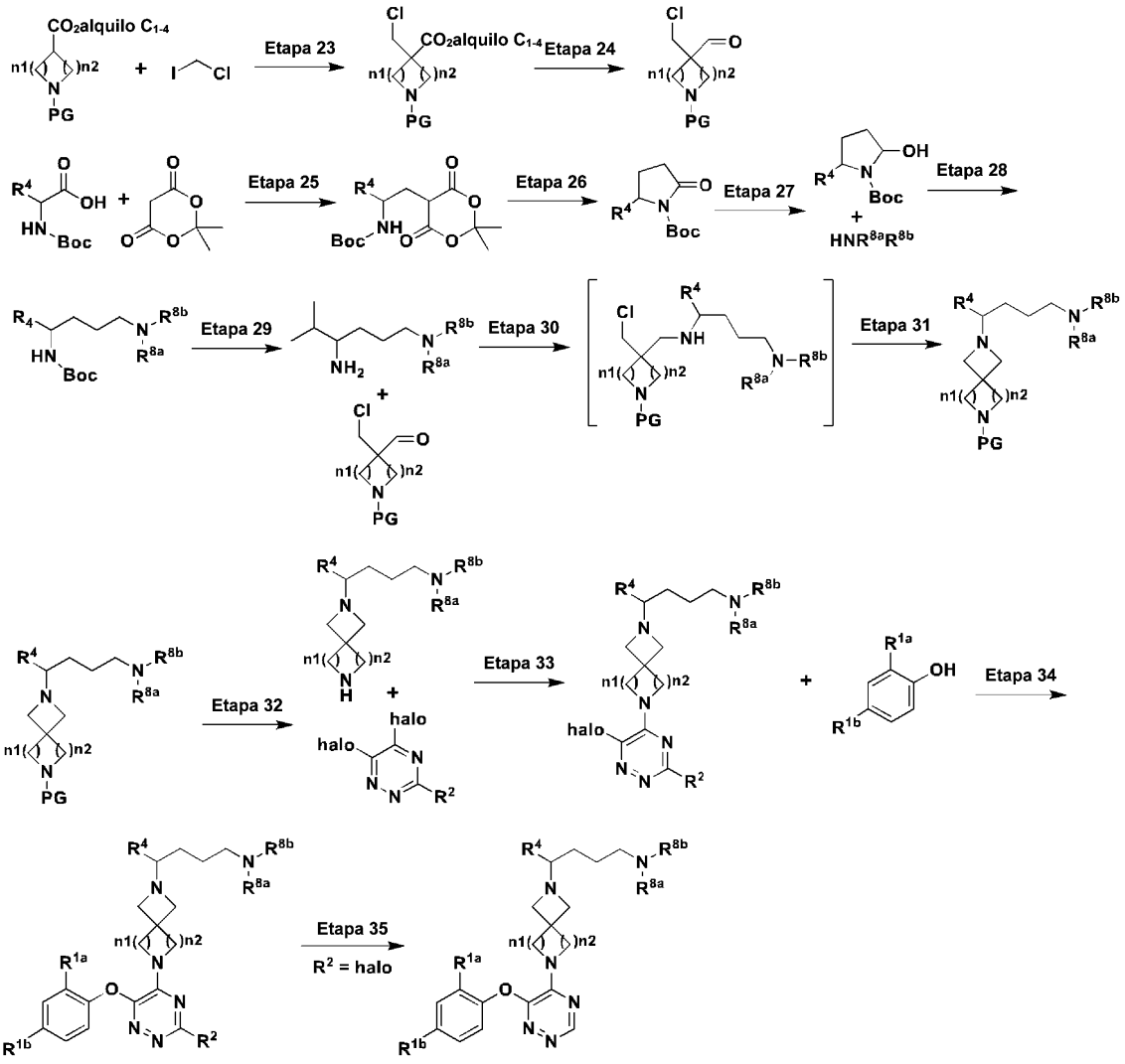
Etapa 19: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, RT, en presencia de un reactivo de cloración adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de oxalilo, en presencia de DMF, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM;

Etapa 20: a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 90 °C, en presencia de una amina nucleofílica adecuada, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, EtOH;

Etapa 21: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, RT, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, HCl en dioxano, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, MeOH;

Etapa 22: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 110 °C, en presencia de un reactivo de boro adecuado tal como, por ejemplo, trimetilboroxina, en presencia de un catalizador organometálico adecuado tal como, por ejemplo, tetraquis (trifenilfosfina) paladio(0), en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K_2CO_3, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano;

Esquema 9



En el Esquema 9, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

Etapa 23: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de -78 °C a -25 °C, en presencia de bases adecuadas tales como por ejemplo DIEA y n-BuLi, en un solvente adecuado tal como por ejemplo THF;

Etapa 24: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, entre -65 °C y –55 °C, en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, DIBAL-H,

en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno, preferentemente, realizado en un sistema de química de flujo adecuado;

Paso 25: primero a una temperatura adecuada tal como por ejemplo de -10 °C a 10 °C, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, DMAP, en presencia de un agente de condensación adecuado tal como, por ejemplo, DCC, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM; después a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de -10 °C a 0 °C, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, AcOH, en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, $NaBH_4$, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM;

Paso 26: en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno y se calienta a reflujo;

Paso 27: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de -5 °C a 5 °C, en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, $LiBH_4$, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano;

Paso 28: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de 15 °C a 25 °C, en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, $NaBH(OAc)_3$, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM;

Paso 29: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de 15 °C a 25 °C, en presencia de un ácido adecuado tal como para HCl, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, IPA;

Etapa 30: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de 5 °C a 30 °C, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA, en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, $NaBH(OAc)_3$, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno;

Etapa 31: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de 50 °C a 55 °C, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K_2HPO_4, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, H_2O;

Etapa 32: Cuando PG es Bn a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de -5 °C a 45 °C, bajo una atmósfera de hidrógeno dentro de un rango de presión adecuado tal como, por ejemplo, de 0,27 a 0,40 MPa, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, hidróxido de paladio sobre carbono, en presencia de un ácido adecuado como, por ejemplo, MSA en un solvente adecuado tal como EtOH;

Etapa 33: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de -50 °C a -40 °C, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA, en un solvente adecuado tal como 2-metiltetrahidrofurano;

Etapa 34: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de 20 °C a 30 °C, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, TMG, en un solvente adecuado tal como 2-metiltetrahidrofurano;

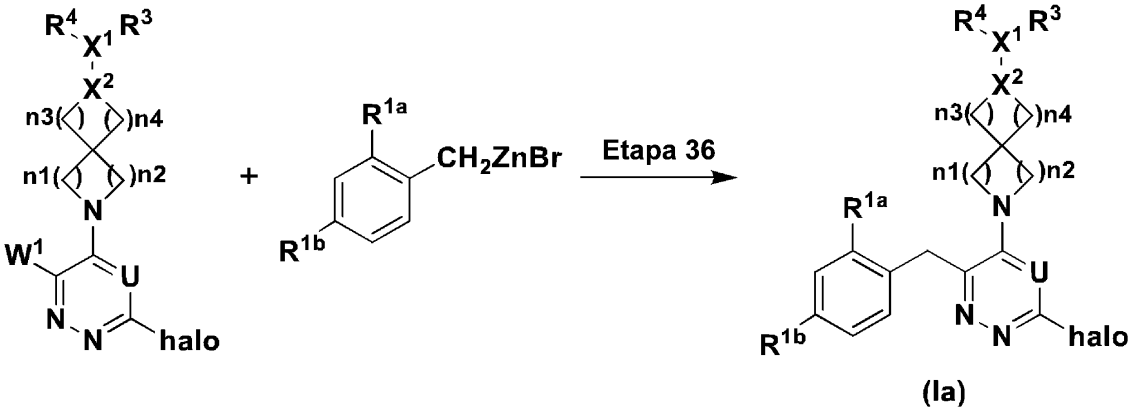
Etapa 35: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de 20 °C a 30 °C, en una atmósfera de hidrógeno dentro de un rango de presión adecuado, tal como, por ejemplo, de 0,20 a 0,30 Mpa, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono, en un solvente adecuado tal como MeOH;

alternativamente, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, complejo de dicloruro de 1,1'-Bis (difenilfosfino) ferroceno-paladio(II) diclorometano, un agente reductor adecuado tal como borohidruro sódico, una base adecuada tal como, por ejemplo, *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Esquema 10

En general, los compuestos de Fórmula (Z) en donde Y^1 se limita a $-CH_2-$, y R^2se limita a W^1, denominados en la presente descripción compuestos de Fórmula (Ia), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema 10 de reacción. En el Esquema 10, W^1 representa cloro, bromo o yodo; todas las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 10



(Ia)

En el Esquema 10, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

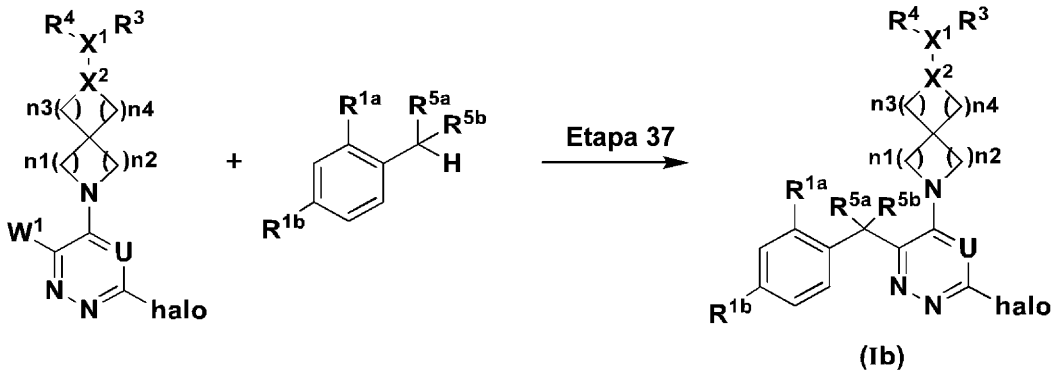
Etapa 36: a una temperatura adecuada se encontraba en el intervalo de 60 °C a 100 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como acetato de paladio $(Pd(OAc)_2)$ o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) $(Pd_2(dba)_3)$ o tetraquis (trifenilfosfina) paladio(0), en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano.

El experto en la técnica se dará cuenta que a partir del compuesto (Ia), se pudo realizar la química análoga como se informa en la etapa 10 en el esquema 5 y en las etapas 20, 21 y 22 en el esquema 8.

Esquema 11

En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde Y^1 se limita a $-CR^{5a}R^{5b}-$ y R^2se limita a W^1, denominado en la presente descripción compuestos de Fórmula (Ib), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema 11 de reacción. En el Esquema 11, al menos uno de R^{5a} y R^{5b} es distinto de hidrógeno. Todas las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Esquema 11



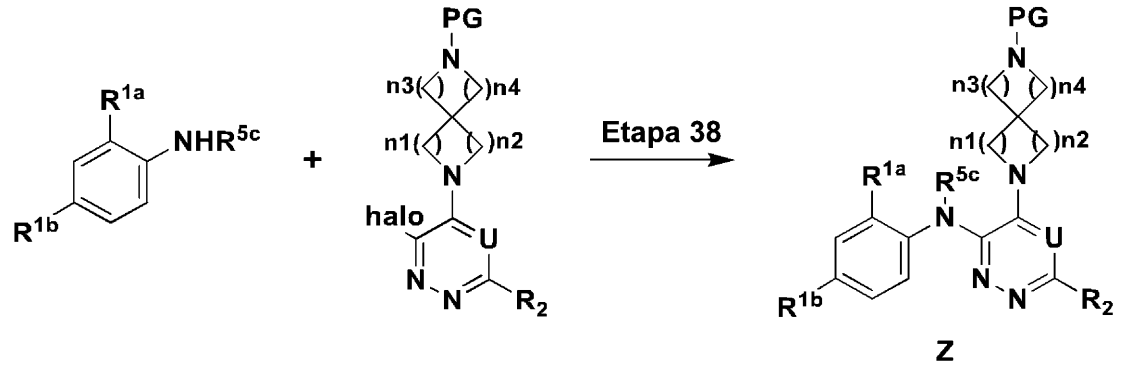
En el Esquema 11, se aplica la siguiente condición de reacción:

Etapa 37: a una temperatura adecuada se encontraba en el rango de 80 °C a 200 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como acetato de paladio ($Pd(OAc)_2$), en presencia de un ligando adecuado tal como, por ejemplo, trifenilfosfina o triciclohexilfosfina, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano, preferentemente en condiciones selladas, opcionalmente en irradiación de microondas.

El experto en la técnica se dará cuenta que a partir del compuesto (Ib), se podría realizar una química análoga como se informa en la etapa 10 en el esquema 5 y en las etapas 20, 21 y 22 en el esquema 8.

Esquema 12

Esquema 12



En el Esquema 12, se aplica la siguiente condición de reacción:

Etapa 38: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de RT a 80 °C, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, DIEA, Cs_2CO_3 o DBU, en solvente adecuado tal como por ejemplo DCM, THF o DMF;

Alternativamente, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, RT a 100 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd_2dba_3, en presencia de un ligando adecuado tal como por ejemplo Xantphos, en presencia de una base adecuada tal como Cs_2CO_3 o Na_2CO_3 en un solvente adecuado tal como dioxano o una mezcla de dioxano y agua.

El experto en la técnica se dará cuenta que a partir de la Intermedio Z, se puede realizar la química análoga como se informa en el caso Y^1 representa O.

Se apreciará que cuando existen grupos funcionales adecuados, los compuestos de varias fórmulas o cualquier producto intermedio usado en su preparación pueden derivatizarse además mediante uno o más métodos sintéticos estándar que usan reacciones

de condensación, sustitución, oxidación, reducción o escisión. Los enfoques de sustitución particulares incluyen procedimientos de alquilación, arilación, heteroilación, acilación, sulfonilación, halogenación, nitración, formilación y acoplamiento convencionales.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden sintetizarse en forma de mezclas de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse entre sí que siguen procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de la Fórmula (I) que contienen un átomo de nitrógeno básico pueden convertirse en las formas de sales diastereoméricas correspondientes mediante la reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de estas mediante álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de la Fórmula (I) implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción se produzca estereoespecíficamente.

En la preparación de compuestos de Fórmula (I), puede ser necesaria la protección de la funcionalidad remota (p. ej., amina primaria o secundaria) de intermedios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos amino-protectores adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenooxicarbonilo (Fmoc). Un experto en la técnica determina fácilmente la necesidad de dicha protección. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, ver. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., Wiley, Hoboken, New Jersey, 2007.

Varios métodos para preparar los compuestos de Fórmula (I) se ilustran en los siguientes ejemplos. A menos que se indique de cualquier otra manera, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional, o alternativamente pueden ser sintetizados por un experto al usar los métodos bien conocidos.

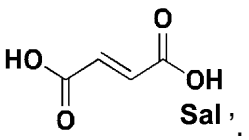
Tabla 1B-Abreviaturas

Abreviatura	Significado
$Ag(Phen)_2OTf$	Complejo de triflato de plata-bis(1,10-fenantrolina)
2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
ACN	acetonitrilo
AcCl	cloruro de acetilo
AcOH	ácido acético
Ac_2O	anhídrido acético
ac.	acuoso
Ar	argón
BBr_3	tribromoborano
bn	bencilo
Boc	terc-butoxicarbonilo
Boc_2O	dicarbonato de di-terc-butilo
***n*-BuLi**	n-butillitio
Cbz	benciloxicarbonilo
CD_3OD	metanol-d_4
$CHCl_3$	cloroformo
Cs_2CO_3	carbonato de cesio
conc.	concentrado
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DDQ	4,5-dicloro-3,6-dioxociclohexa-1,4-dieno-1,2-dicarbonitrilo
DEA	dietilamina
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA o DIPEA	N,N-diisopropiletilamina

Abreviatura	Significado
DMAP	N,N-dimetilpiridin-4-amina.
DMF	N,N-dimetilformamida
DMP	Dess-Martin periodinano
DMSO	sulfóxido de dimetilo
dppf	1,1'-ferrocenediil-bis(difenilfosfina)
EDCI	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N′-etilcarbodiimida
EA o EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
eq.	equivalente(s)
FA	ácido fórmico
FCC	cromatografía ultrarrápida en columna
h	hora(s)
H_2	hidrógeno
HATU	1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato
H_2O	Agua
HCl	ácido clorhídrico
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía en líquido de alto rendimiento
ICH_2Cl	cloroyodometano
IPA	alcohol isopropílico
IPAc	Acetato de isopropilo
K_2CO_3	carbonato de potasio
KI	yoduro de potasio
K_2HPO_4	fosfato dipotásico
K_3PO_4	fosfato tripotásico
$LiAlD_4$	deuteruro de litio y aluminio
LAH	hidruro de litio aluminio
$LiBH_4$	borohidruro de litio
LDA	diisopropilamida de litio
LiCl	cloruro de litio
LG	grupo saliente
Me	metilo
MeOH	Metanol
2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
min.	minuto(s)
ml	mililitros
mmol	milimoles
mg	miligramo
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
MSA	ácido metanosulfónico

Abreviatura	Significado
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
Ms	tamiz molecular
MTBE	metil terc-butil éter
N_2	nitrógeno
NA*	no disponible
$NaBH_3CN$	cianoborohidruro de sodio
$NaBH(OAc)_3$	triacetoxiborohidruro de sodio
$NaBD_3CN$	cianoborodeuteruro de sodio
Na_2CO_3	carbonato de sodio
NaH	hidruro de sodio
$NaHCO_3$	bicarbonato de sodio
NaI	yoduro de sodio
NaOAc	acetato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na_2SO_3	sulfito de sodio
Na_2SO_4	sulfato de sodio
NH_4Cl	cloruro de amonio
NMM	1-4-metilmorfolina
Pd_2dba_3	tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0)
$Pd(dppf)Cl_2$·DCM	[1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano
$Pd(PPh_3)_4$	tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
PE	éter de petróleo
PG	grupo protector
Phen	fenantrolina
psi	libra por pulgada cuadrada
***p*-TsOH**	ácido p-toluenosulfónico
***p*-TsOH·H_2O**	monohidrato de ácido p-toluenosulfónico
R_t	tiempo de retención
sal de Rochelle	tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio
TA	temperatura ambiente
sat.	saturado
SFC	Cromatografía de fluido supercrítico
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	terc-butildimetilsililo
TBDPS	terc-butildifenilsililo
***t*-BuOK**	terc-butóxido de potasio
TEA	trietilamina
Tf	trifluorometanosulfonilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Abreviatura	Significado
$Ti(OiPr)_4$	isopropóxido de titanio(IV)
TLC	cromatografía de capa fina
TMEDA	*N*,*N*,*N*,*N*-tetrametiletilendiamina
TMG	1,1,3,3-tetrametilguanidina
TMSI	yodotrimetilsilano
Ts	*p*-toluenosulfonilo
TsCl	cloruro de *p*-toluenosulfonilo
v/v	volumen por volumen
vol.	volumen(es)
wt	peso
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Como lo entenderá un experto en la técnica, los compuestos sintetizados usando los protocolos indicados pueden existir como un solvato, p. ej., hidrato, y/o contener solvente residual o impurezas menores. Los compuestos o intermedios aislados en forma de sal pueden ser estequiométricos enteros, es decir, monosales o disales, o de estequiometría intermedia. Cuando un intermedio o compuesto en la parte experimental a continuación se indica como 'sal de HCl' sin indicación del número de equivalentes de HCl, esto significa que no se determinó el número de equivalentes de HCl. El mismo principio también se aplicará a todas las demás formas de sal mencionadas en la parte experimental, tal como, p. ej., "sal de oxalato", "sal de formiato" o ' 

'.

Un experto se dará cuenta que, incluso cuando no se mencione explícitamente en los protocolos experimentales más abajo, típicamente, después de una purificación por cromatografía de columna, se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporó el solvente.

En caso de que no se indique ninguna estereoquímica, esto significa que es una mezcla de estereoisómeros, a menos que se indique de cualquier otra manera o que esté claro en el contexto.

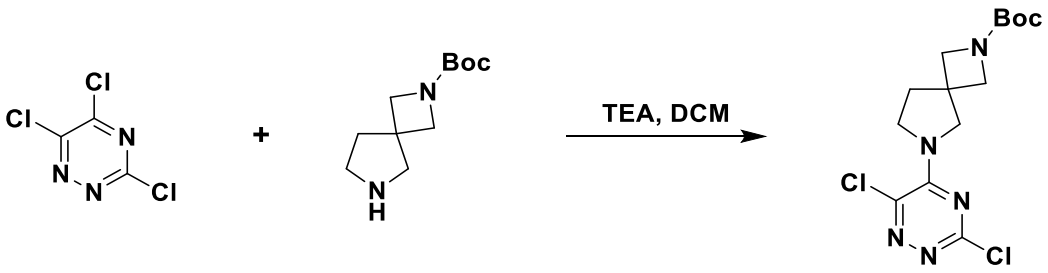
Cuando se indica un estereocentro con 'RS' esto significa que se obtuvo una mezcla racémica en el centro indicado, a menos que se indique de cualquier otra manera.

Ejemplo 1 – Síntesis de (*R*)-*N*-etil-5-fluoro-*N* -isopropil-2-((5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino) -2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida (Compuesto A) – Método de preparación A

Preparación del Intermedio 1- (5-metil-4-oxohexil) carbamato de terc-butilo.

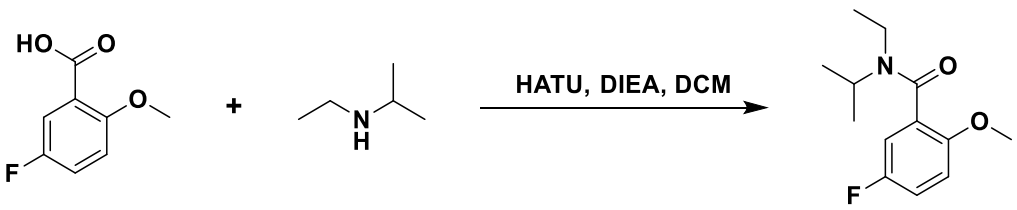
A una solución de 2-oxopirrolidin-1 carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g, 27 mmol) y TMEDA (5,0 ml, 33 mmol) en THF (60 ml) enfriada a -70 °C se añadió lentamente solución de bromuro de isopropilmagnesio (19 ml, 55 mmol, 2,9 M en 2-metiltetrahidrofurano), la mezcla resultante se calentó lentamente a RT y se agitó durante 12 h. La mezcla se vertió en solución ac. sat. NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó mediante FCC (PE/EtOAc = 1:0 a 100:1) para proporcionar el intermedio del título (3,7 g, 60 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Preparación del Intermedio 13- 6-(3,6-dicloro-1,2,4-triazin-5-il)-2,6-diazaspiro[3.4] octano-2-carboxilato de terc-butilo



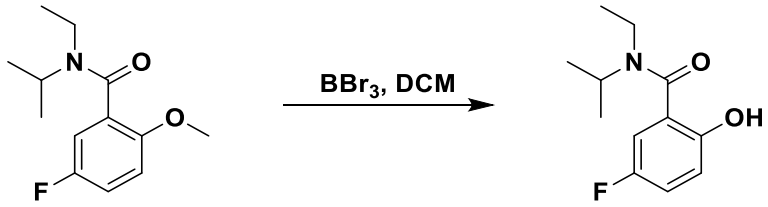
A la solución de 3,5,6-tricloro-1,2,4-triazina (10,0 g, 54,2 mmol) y TEA (15,2 ml, 109 mmol) en DCM (100 ml) enfriada a 0 °C se le añadió 2,6-diazaspiro [3.4] octano-2-carboxilato de *terc* -butilo (9,21 g, 43,4 mmol), la mezcla se calentó a RT y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 3:1) para proporcionar el intermedio (12,0 g, 58 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Preparación del Intermedio 27 - N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-metoxibenzamida



A la mezcla de ácido 5-fluoro-2-metoxibenzoico (8,00 g, 47,0 mmol) y *N* -etilpropan-2-amina (8,19 g, 94,0 mmol) en DCM seco (150 ml) enfriada a 0 °C, se añadieron lentamente HATU (21,5 g, 56,5 mmol) y DIEA (9,10 g, 70,4 mmol) en porciones. La mezcla resultante se calentó lentamente a RT y se agitó durante 8 h. La capa orgánica se lavó con agua (20 ml x 3) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante FCC (EtOAc/PE = 0 % a 20 %) para proporcionar el intermedio del título (12,0 g, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco.

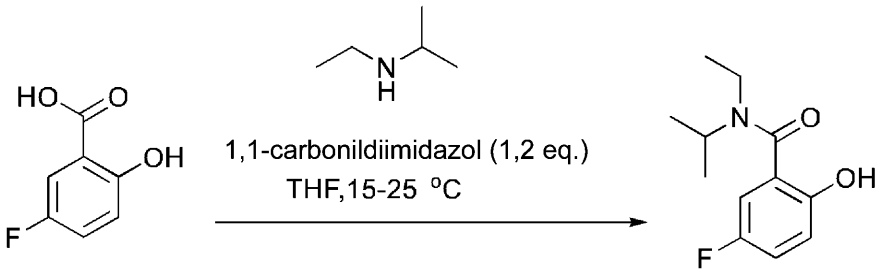
Preparación del Intermedio 28 - N-etil-5-fluoro-2-hidroxi-N-isopropilbenzamida



A la solución de *N*-etil-5-fluoro-*N*-isopropil-2-metoxibenzamida (Intermedio **27**) (12,0 g, 50,1 mmol) en DCM seco (100 ml) enfriada a -78 °C se añadió lentamente BBr_3 (14,4 ml, 152 mmol), la mezcla resultante se calentó lentamente a RT y se agitó durante 8 h. La mezcla se enfrió nuevamente a -78 °C y se añadió MeOH (5 ml) gota a gota para inactivar la reacción. La mezcla resultante se calentó lentamente a RT y el valor de pH se ajustó a aproximadamente 8 añadiendo sat. ac. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto

crudo que se purificó mediante FCC (EtOAc/PE = 0 % a 20 %) para proporcionar el intermedio del título (9,0 g, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco.

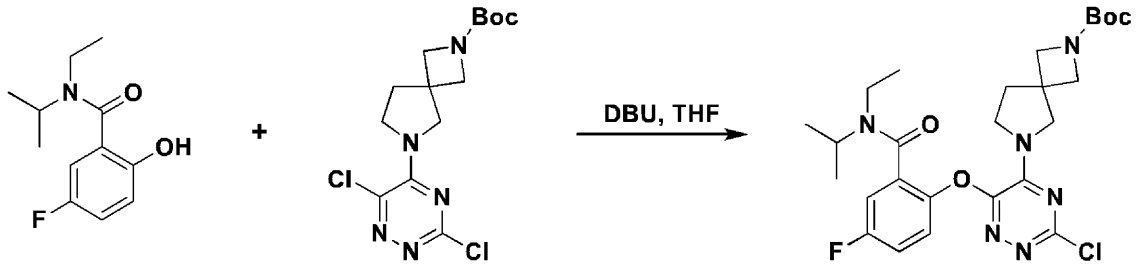
Preparación alternativa del Intermedio 28



Una mezcla de ácido 5-fluoro-2-hidroxi-benzoico (14,0 kg, 89,68 mol, 1,0 equiv.) en THF (168 L, 12 volúmenes) se ajustó a entre 15-25 °C y se añadió 1,1-carbonildiimidazol, (17,45 kg, 107,62 mol, 1,2 equiv) durante un período de 1 hora. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 18 horas a 15-25 °C. Después de este tiempo, se añadió N-etilpropan-2-amina (14,85 kg, 170,39 mol, 1,9 equiv) a la mezcla a 15-25 °C durante un período de 2 horas. La mezcla resultante se envejeció adicionalmente durante 18-24 horas a 15-25 °C. El pH se ajustó a entre pH 4-5 con ac. 10 % H_2SO_4 (140 kg, 10 volúmenes) y las capas se separaron. La fase orgánica se concentró a entre 42-56 l, manteniendo una temperatura por debajo de 40 °C, y después se añadió n-heptano (43 kg, 4,5 volúmenes) a la mezcla a 15-25 °C durante un período de 3 horas. La mezcla se enfrió después a 0-10 °C y se agitó durante 6 horas adicionales. La suspensión resultante se filtró y la torta se lavó con una mezcla de terc-butil metil éter (MTBE):n-heptano (25 kg de una mezcla de volumen/volumen 2:3 de MTBE:n-heptano, 2,5 volúmenes). El lavado de la torta se repitió

dos veces más y el sólido resultante se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el Intermedio 28 (16,5 kg, pureza: 99,1 %, rendimiento: 80,4 %).

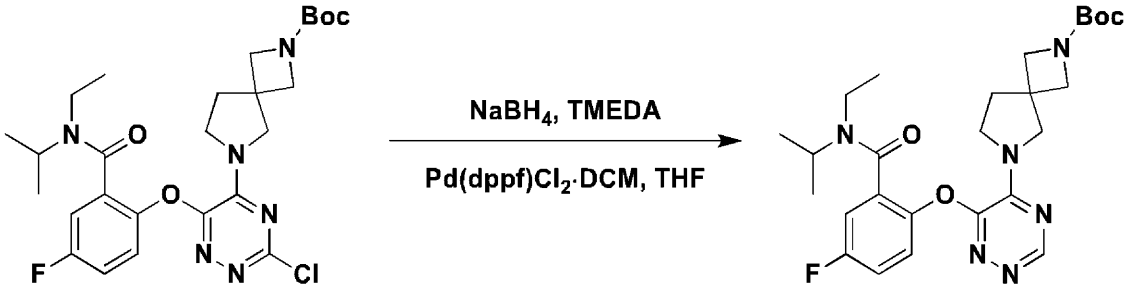
Preparación del Intermedio 14 - 6-(3-cloro-6-(2-(etil(isopropil)carbamoil-4-fluorofenoxi)-1,2,4-triazin-5-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo



La mezcla de 6-(3,6-dicloro-1,2,4-triazin-5-il) -2,6-diazaspiro [3.4] octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio **13**) (12,0 g, 33,3 mmol), *N*-etil-5-fluoro-2-hidroxi-*N*-isopropilbenzamida (intermedio **28**) (7,5 g, 33,3 mmol) y DBU (6,1 g, 40,1 mmol) en THF (120 ml) se agitó a 25 °C durante 8 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó mediante FCC (PE/EtOAc = 1:0 a 3:1) para producir el intermedio del título (14,0 g, 73 %) como un sólido verde.

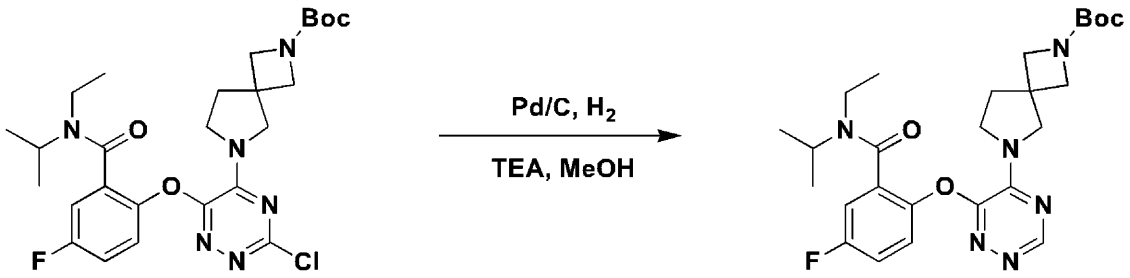
Preparación del Intermedio 2 - 6-(6-(2-(etil(isopropil)carbamoil)-4-fluoro-fenoxi) -1,2,4-triazin-5-il)-2,6-diazaspiro[3,4]octano-2-carboxilato de terc-butilo

Método de síntesis A para el Intermedio 2:



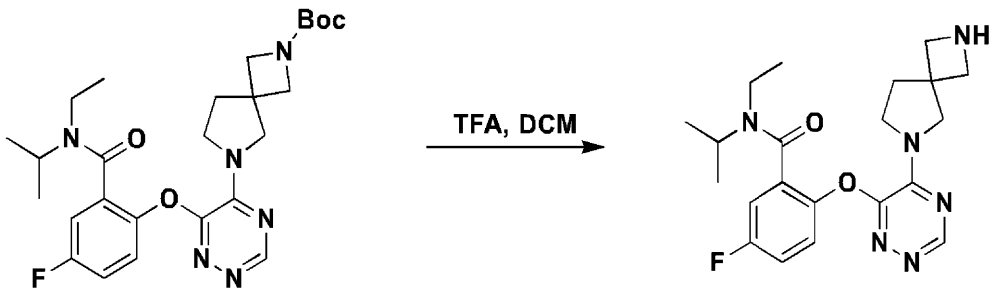
A la mezcla de 6-(3-cloro-6-(2 (etil (isopropil)carbamoil)-4-fluorofenoxi) -1,2,4-triazin-5-il)-2,6-diazaspiro[3,4] octano-2-carboxilato de terc-butilo (Intermedio **14**) (20 g, 36,4 mmol), $NaBH_4$(2,48 g, 65,7 mmol) y TMEDA (8,54 g, 73,5 mmol) en THF (500 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (1,70 g, 2,08 mmol) bajo atmósfera de N_2. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró, el residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el intermedio del título (15 g, 93 % de pureza, 74 % de rendimiento) como un sólido marrón.

Método de síntesis B para el Intermedio 2:



A la solución de 6-(3-cloro-6-(2-(etil (isopropil) carbamoil)-4-fluorofenoxi) -1,2,4-triazin-5-il)-2,6-diazaspiro [3,4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio **14**) (22,0 g, 40,1 mmol), TEA (15 ml) en MeOH (100 ml) se le añadió Pd/C (húmedo, 5,0 g, 10 %). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de H_2 (30 psi) a 25 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el intermedio del título (25,0 g, crudo), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

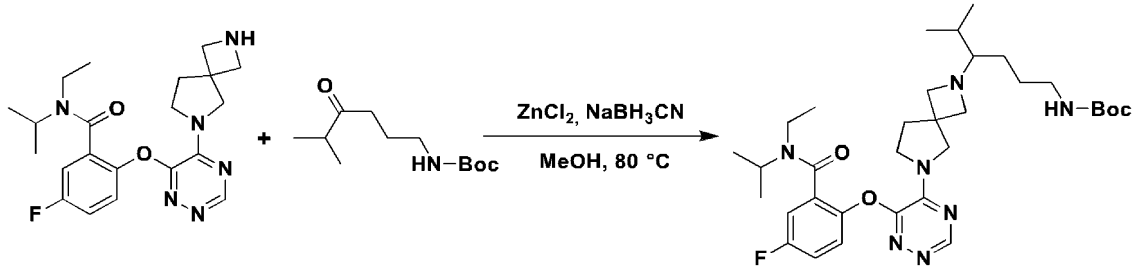
Preparación del Intermedio 3 - 2-(5- (2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il)oxi) -N-etil-5-fluoro-N-isopropilbenzamida



A la solución de 6-(6-(2(etil(isopropil)carbamoil)-4-fluorofenoxi)-1,2,4-triazin-5-il) -2,6-diazaspiro [3.4] octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 2) (300 mg,

0,583 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,5 ml, 6,4 mmol), la mezcla resultante se agitó a RT durante 3 h. Después, se añadió lentamente una solución de NaOH al 10 % (5 ml) a la mezcla para ajustar el valor de pH a aproximadamente 12, la mezcla resultante se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo para producir el intermedio del título (220 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco.

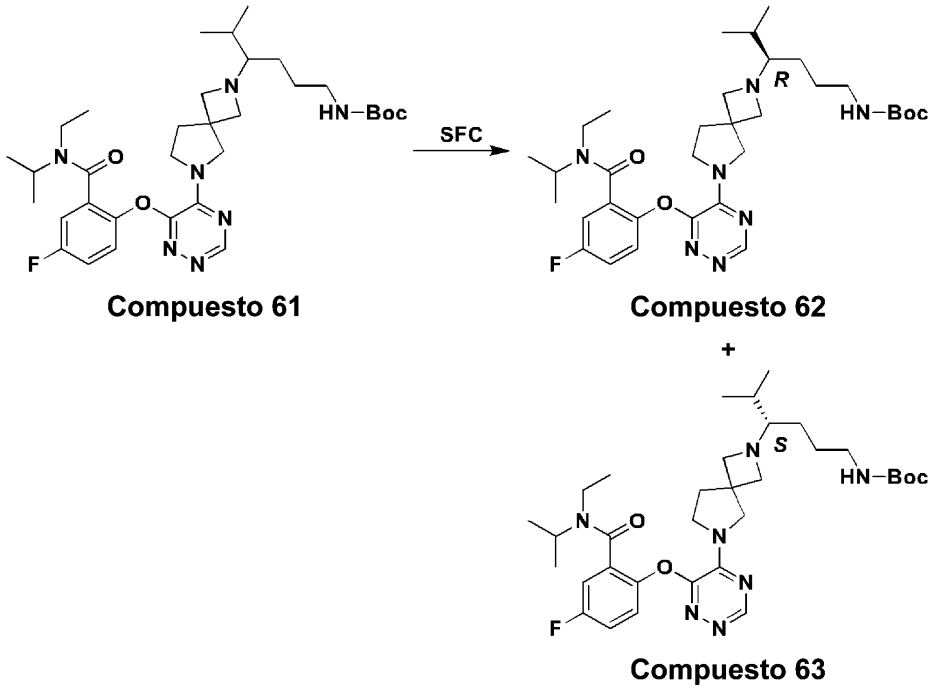
Preparación del Compuesto 61 - (4-(6-(6-(2-(etil(isopropil)carbamoil)-4-fluorofenoxi)-1,2,4-triazin-5-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)-5-metilhexil)carbamato de terc-butilo



La mezcla 2-(5-(2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi)-*N*-etil-5-fluoro-*N*-isopropilbenzamida (Intermedio 3) (1,0 g, 2,4 mmol), (5-metil-4-oxohexil) carbamato de terc-butilo (Intermedio 1) (830 mg, 3,62 mmol) y $ZnCl_2$ (660 mg, 4,84 mmol) en MeOH (15 ml) se agitó a 80 °C durante 0,5 horas. Después, $NaBH_3CN$ (310 mg, 4,93 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando un Waters Xbridge Prep OBD (columna: C18 150 x 40 mm 10 um; eluyente:

ACN/H_2O (0,05 % de amoníaco) de 45 % a 75 % v/v) para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 46 % de rendimiento) como aceite incoloro.

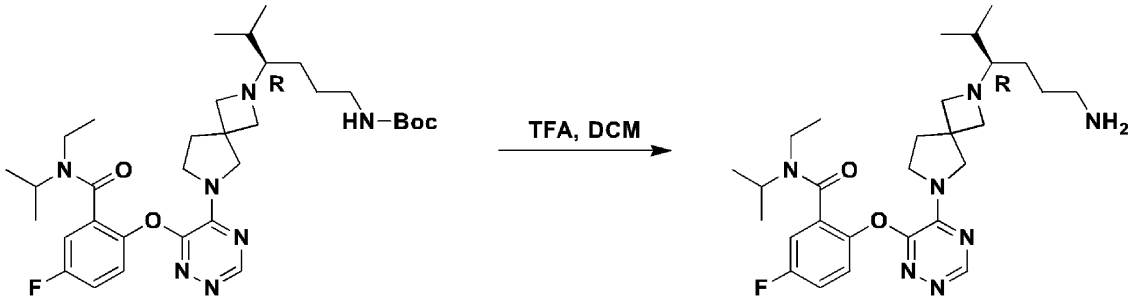
Preparación de los Compuestos 62 y 63 - (R)-(4-(6-(6-(2 (etil(isopropil)carbamoil)-4-fluorofenoxi) -1,2,4-triazin-5-il) -2,6-diazaspiro [3.4] octan-2-il) -5-metilhexil) carbamato de terc-butilo y (S)-(4-(6-(6-(2 (etil(isopropil)carbamoil)-4-fluorofenoxi)-1,2,4-triazin-5-il)-2,6-diazaspiro [3.4] octan-2-il)-5-metilhexil) carbamato de terc-butilo



(4-(6-(6-(2 (etil(isopropil)carbamoil)-4-fluorofenoxi)-1,2,4-triazin-5-il) -2,6-diazaspiro [3.4] octan-2-il) -5-metilhexil) carbamato de terc-butilo (compuesto **61**) (200 mg, 0,319 mmol) se purificó mediante SFC sobre DAICEL CHIRALPAK IG (columna: 250 x 30 mm 10 um; elución isocrática: EtOH (que contiene 0,1 % de amoníaco al 25 %) : CO_2 supercrítico, 40 % : 60 % (v/v)) para proporcionar los

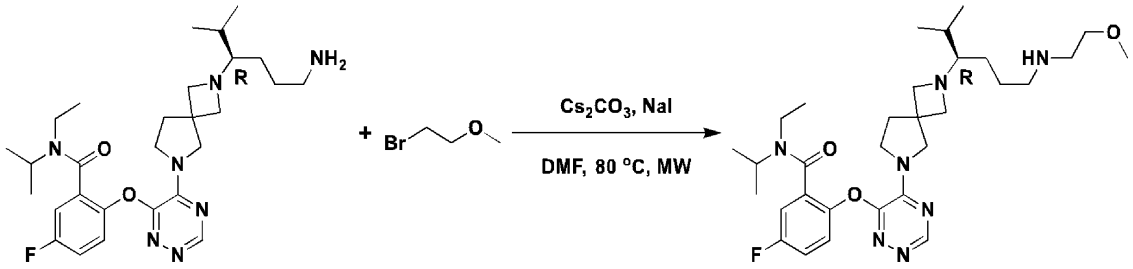
compuestos del título (Compuesto **62**) (85 mg, 42 % de rendimiento) y (Compuesto **63**) (80 mg, 40 % de rendimiento) tanto como aceite amarillo claro.

Compuesto 64 - (R)-2-(5-(2- (6-amino-2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il)oxi) -N-etil-5-fluoro-N-isopropilbenzamida



A la solución de (*R*)-(4-(6-(6-(2 (etil(isopropil)carbamoil)-4-fluorofenoxi) -1,2,4-triazin-5-il)-2,6-diazaspiro [3.4] octan-2-il)-5-metilhexil) carbamato de *terc*-butilo (Compuesto **62**) (550 mg, 0,876 mmol) en DCM (4 ml) se añadió lentamente TFA (4 ml), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó en DCM (40 ml) y el valor del pH se ajustó a aproximadamente 12 por solución ac. de NaOH (2 M, 16 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron in vacuo para dar el compuesto del título (460 mg, crudo) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

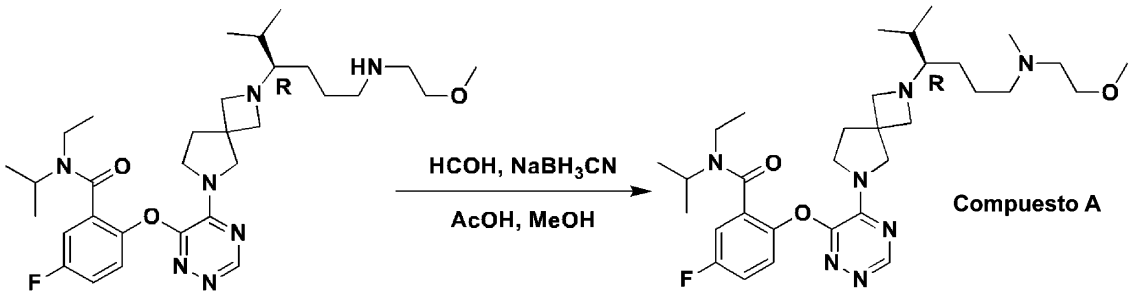
Compuesto 11 - (R)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-(5-(2-(6-(2-metoxietil)amino) -2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il)oxi) benzamida



La mezcla de (*R*)-2-(5-(2- (6-amino-2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi)-*N*-etil-5-fluoro-*N*-isopropilbenzamida (Compuesto 6**4)** (120 mg, crudo), 1-bromo-2-metoxietano (32 mg, 0,23 mmol), Cs_2CO_3(222 mg, 0,681 mmol), NaI (102 mg, 0,680 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 80 °C a través de irradiación de microondas durante 1 h. Después de enfriar a RT, la mezcla se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó adicionalmente por HPLC sobre Phenomenex Gemini-NX (columna: 150 x 30 mm 5 µm; eluyente: ACN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3) de 51 % a 71 % (v/v) y se purificó adicionalmente mediante SFC sobre DAICEL CHIRALCEL OD-H (columna: 250x30 mm 5 um; eluyente: CO_2 supercrítico en EtOH (0,1 % v/v de amoníaco) 25/25, v/v) para proporcionar el compuesto del título (5,13 mg, 96 % de pureza) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI) (Método 1): R_t = 2,997 min, m/z encontrado 586,3 $[M+H]^+$.

Compuesto A- (R)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-(5-(2-(6-(2-metoxietil)(metil) amino) -2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida



Compuesto 11

La mezcla de (*R*)-*N*-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-(5-(2-(6-(2-metoxietil)amino) -2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida (compuesto **11**) (40,0 mg, 0,068 mmol), formaldehído (55,4 mg, 0,683 mol, 37 % en agua) y AcOH (8,2 mg, 0,137 mmol) en MeOH anhidro (2 ml) se agitó a 45 °C durante 1 h. Después, se añadió $NaBH_3CN$ (8,6 mg, 0,137 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a 45 °C durante otras 1 h. Después de enfriar a RT, la mezcla de reacción se trató con $NaHCO_3$ sat. ac. (40 ml) para ajustar el valor de pH a aproximadamente 8 y se extrajo adicionalmente con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para producir el producto crudo que se purificó por HPLC preparativa sobre Boston Prime (columna: C18 150 x 30 mm 5 um, fase móvil A: H_2O (0,04 % de amoníaco + 10 mM NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN, velocidad de flujo: 25 ml/min, condición de gradiente B/A de 50 % a 80 % (50 % B a 80 % B) para proporcionar el compuesto del título (9,62 mg, 99,10 % de pureza, 23,3 % de rendimiento) como aceite amarillo.

Ejemplo 2 – Síntesis de (R)-N-etil-5-fluoro-N -isopropil-2-((5-(2 (6-((2-metoxietil)(metil)amino) -2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida (Compuesto A) – Método de preparación B

Preparación del Intermedio 7 - ácido 4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)butanoico

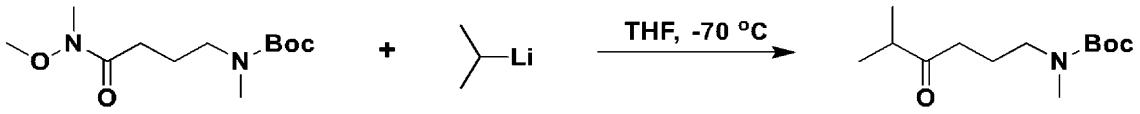
A una solución de clorhidrato de ácido 4-(metilamino)butanoico (3,0 g, 19,5 mmol) y TEA (7,78 ml, 58,6 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió Boc_2O (4,69 g, 21,5 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con HCl 0,1 N enfriado (70 ml x 2), H_2O (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el intermedio del título (1,80 g, crudo) como un aceite incoloro.

Preparación del Intermedio 8 -(4-(metoxi(metil)amino)-4-oxobutil)(metil)carbamato de terc-butilo

A una solución de ácido 4-((*terc*-butoxicarbonil) (metil) amino) butanoico (**Intermedio 7**) (1,80 g, crudo) en $CHCl_3$ (30 ml) se añadió clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina

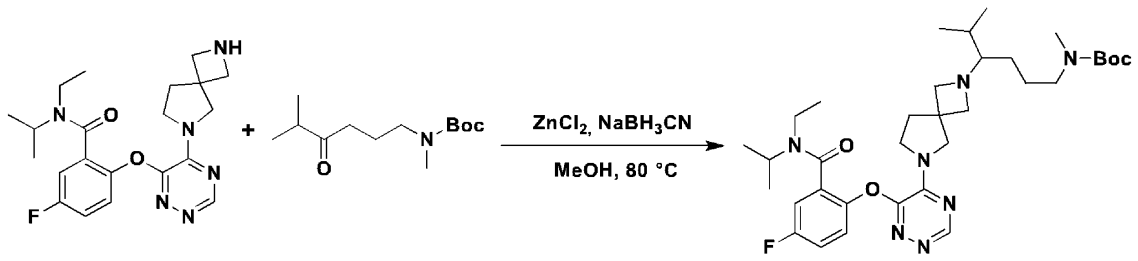
(960 mg, 9,84 mmol), HOBt (1,24 g, 9,18 mmol) y NMM (2,80 ml, 25,1 mmol). Y, después se añadió EDCI (2,23 g, 11,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml x 3), $NaHCO_3$ ac. sat.(30 ml x 3) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar el intermedio del título (1,70 g, crudo) como aceite incoloro.

Preparación del Intermedio 9 - Carbamato de terc-butilmetilo (5-metil-4-oxohexil)



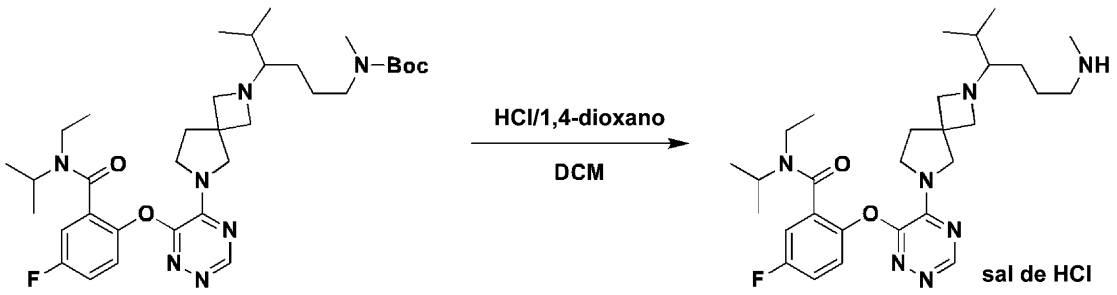
A una solución de (4-(metoxi (metil)amino)-4-oxobutil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (**Intermedio 8**) (200 mg, crudo) en THF (5 ml) enfriada a -70 °C bajo atmósfera de N_2 se le añadió gota a gota isopropillitio (3,2 ml, 2,24 mmol, 0,7 M en pentano). La mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat. ac.(15 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante FCC (PE/EtOAc = 10:1) para proporcionar el intermedio del título (60 mg) como aceite incoloro.

Preparación del Compuesto 60 - (4-(6-(6-(2-(etil(isopropil (isopropil)carbamoil)-4-fluorofenoxi)-1,2,4-triazin-5-il)-2,6-diazaspiro [3.4] octan-2-il)-5-metilhexil)(metil) carbamato de terc-butilo



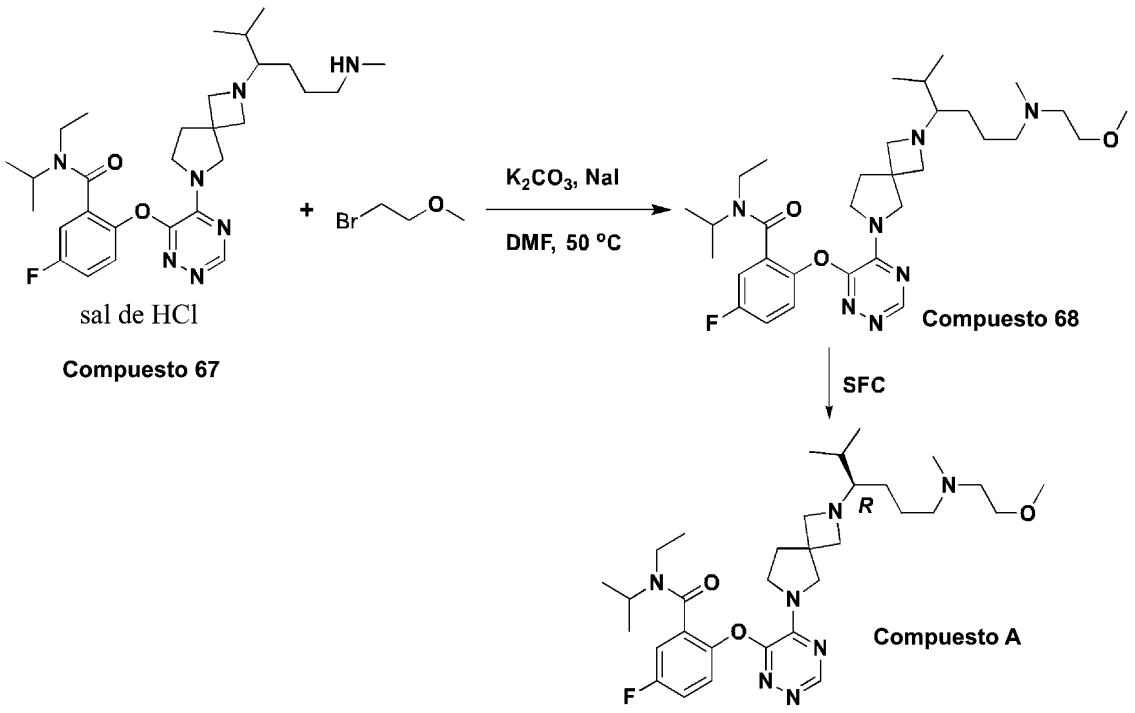
A una solución de 2-(5-(2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi)-*N*-etil-5-fluoro-*N*-isopropilbenzamida (Intermedio 3) (600 mg, 1,45 mmol) y metil (5-metil-4-oxohexil) carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 9) (330 mg, 1,37 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió $ZnCl_2$ (789 mg, 5,79 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió $NaBH_3CN$ (729 mg, 11,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. Después de enfriar hasta RT, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo crudo, que se diluyó con DCM (50 ml), se inactivó con NH_4Cl sat. ac. (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante FCC (DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Compuesto 67 - Clorhidrato de N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-(5-(2-(2-metil- 6-(metilamino) hexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida



A una solución de (4-(6-(6-(2 (etil(isopropil)carbamoil)-4-fluorofenoxi)-1,2,4-triazin-5-il) -2,6-diazaspiro [3.4] octan-2-il) -5-metilhexil)(metil) carbamato de *terc*-butilo (Compuesto **60)** (1 g, 1,56 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml, 20 mmol), la mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (960 mg, crudo, sal de HCl) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto A - (R)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-(5-(2-(6-(2-metoxietil) (metil) amino)-2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida



A la mezcla de clorhidrato de N-etil-5-fluoro-*N*-isopropil- 2-(5 (2-(2-metil-6-(metilamino) hexan-3-il) -2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida (Compuesto **67**) (480 mg, bruto), K_2GC_3 (700 mg, 5,07 mmol) y NaI (400 mg, 2,67 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 1-bromo-2-metoxietano (230 mg, 1,65 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante la noche. Después de enfriar a RT, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para dar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante FCC (DCM/MeOH = 10:1) para obtener *N*-etil-5-fluoro-*N-isopropil-2-((5-(2-(6-((2-*metoxietil)(metil) amino) -2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida (Compuesto **68**) (250 mg, 48 % de rendimiento) como aceite amarillo.

El *N*-etil-5-fluoro-*N*-isopropil-*2-(5-(2-(6-(2*-metoxietil)(metil)amino) -2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida (Compuesto **68**) (960 mg, combinado de varios lotes obtenido mediante el Método B) se separó primero mediante SFC usando DAICEL CHIRALPAK IG (columna: 250x30 mm 10um; fase móvil: A: CO_2 supercrítico, B: EtOH (0,1 % de amoníaco), A:B= 40:60 a 60 ml/min) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa usando Boston Prime (columna: 150x30 mm 5 um, fase móvil A: H_2O (10 mM NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN, velocidad de flujo: 25 ml/min, condición de gradiente B/A de 55 % a 85 %) para proporcionar el compuesto del título (270 mg) como aceite incoloro.

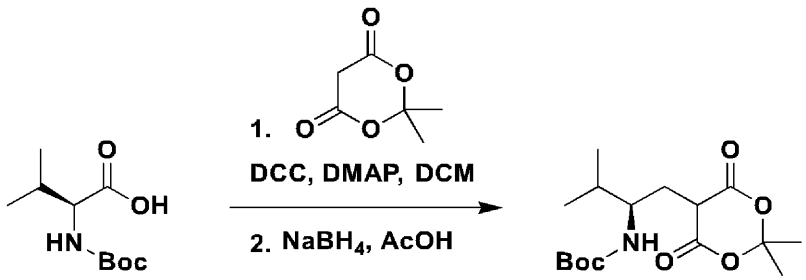
^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*$_4$): δ = 8,40 (s, 1H), 7,47-7,32 (m, 1H), 7,30-7,10 (m, 2H), 4,24-4,01 (m, 2H), 3,89-3,60 (m, 3H), 3,48 (br s, 3H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,29-2,07 (m, 6H), 1,86-1,72 (m, 1H), 1,62-1,44 (m, 2H), 1,39-1,02 (m, 10H), 0,99-0,66 (m, 9H). Algunos protones fueron ocultados por el pico de solvente y no se informaron.

LCMS (ESI) (Método 2): R_t = 1,965 min, m/z encontrado 600,3 $[M+H]^+$.

SFC (Método 11): R_t = 4,904 min.

Ejemplo 3 – Síntesis de (*R*)-*N*-etil-5-fluoro-*N* -isopropil-2-(5 (2-(6-(2-metoxietil) (metil)amino)-2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida (Compuesto A) – Método de preparación C

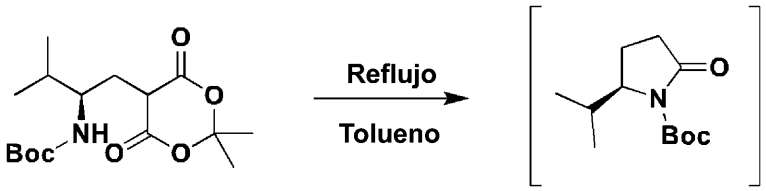
Preparación del Intermedio 227- (R)-(1- (2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il) -3-metilbutan-2-il) carbamato de terc-butilo



Se añadieron Boc-L-valina (44,9 kg), 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (32,9 kg) y DMAP (35,5 kg) en DCM (607 kg) previamente enfriado a -10 a 0 °C a una solución de DCC (55,5 kg) en DCM (613 kg) durante 3 h y se envejeció durante 16 h a -10 a 0 °C. Se añadió solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (449 kg) mientras se mantenía una temperatura por debajo de 10 °C. La suspensión resultante se envejeció químicamente durante 2 h a 10 °C y después se filtró. La torta de filtro se lavó con DCM (91 kg). El filtrado se separó y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % de ácido cítrico (dos veces 450 kg) y solución acuosa de NaCl al 10 % (449 kg). A la fase orgánica (1200 kg) se le añadió ácido acético (75,0 kg) mientras se mantuvo una temperatura entre -10 a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (18,0 kg) en porciones durante 5 h mientras se mantenía una temperatura en el rango de -10 a 0 °C y después la mezcla resultante se envejeció a -10 a 0 °C durante 16 h adicionales. La mezcla se calentó a 15 a 25 °C y se envejeció durante 2 h. La mezcla se lavó después con una solución acuosa de NaCl al 14 % (450 kg) seguido de un segundo lavado con una solución acuosa de NaCl al 14 % (432 kg) y un lavado de agua final (444 kg). La fase orgánica se concentró a presión reducida a 2-4 vol. Se añadió iso-propanol (143 kg) al residuo y se concentró a 4-5 vol. a presión reducida. Después de enfriar hasta -10 a 0 °C y el envejecimiento durante 8 h, la

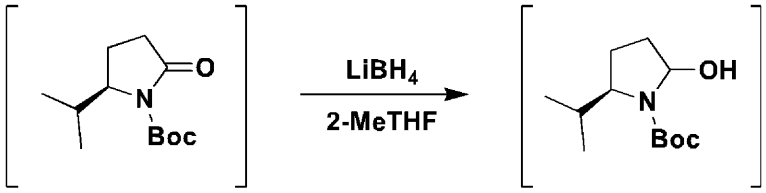
suspensión resultante se filtró, se lavó con IPA (38 kg) y se secó para proporcionar el intermedio del título (46,7 kg, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Preparación del Intermedio 228- (R)-2-isopropil-5-oxopirrolidina-1 carboxilato de terc-butilo



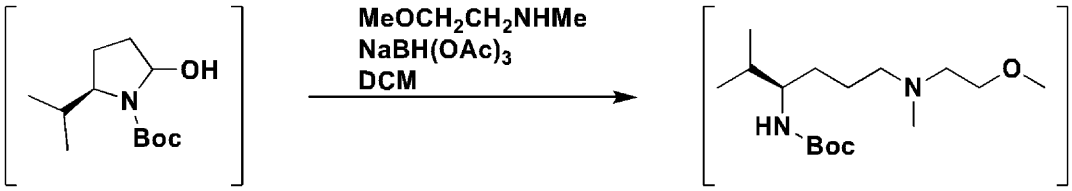
(*R*)-(1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il) -3-metilbutan-2-il) carbamato de *terc* -butilo (intermedio **227**) (46,7 kg) en tolueno (333 kg) se calentó a reflujo y se envejeció durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con tolueno (20 kg). Los filtrados combinados se concentraron hasta secarse a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado (31,05 kg, 96 % de rendimiento) como un aceite que se usó directamente sin purificación adicional.

Preparación del Intermedio 229- (5R)-2-hidroxi-5-isopropilpirrolidina-1 carboxilato de terc-butilo.



(*R*)-2-isopropil-5-oxopirrolidina-1 carboxilato de *terc* -butilo (intermedio **228**) (30,9 kg) en 2-MeTHF (26,7 kg) se enfrió hasta -5 a 5 °C. Se añadió una solución de $LiBH_4$ en 2-MeTHF (1M, 45,2 kg, 54,4 mol) durante 3 h y la mezcla se envejeció durante 4 h. Se añadió una solución acuosa fría de 5 % de $NaHCO_3$ (163 kg) a -5 a 5 °C durante 3 horas y se envejeció durante 2 h adicionales. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se envejeció durante 2 h adicionales. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de NaCl al 10 % (170 kg) y agua (155 kg). Durante el lavado con agua, se añadió una emulsión y NaCl sólido (3,1 kg) para afectar la separación. Después de eliminar la capa acuosa, la capa orgánica se concentró a presión reducida hasta sequedad para proporcionar el compuesto deseado (28,5 kg, 91 % de rendimiento) como un aceite, que se usó directamente sin purificación adicional.

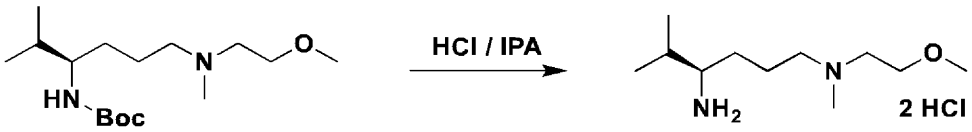
Preparación del Intermedio 230 - (R)-(6-(2-metoxietil) (metil)amino)-2-metilhexan-3-il) carbamato de terc-butilo



(5*R*)-2-hidroxi-5-isopropilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio **229**) (28,55 kg) en DCM (344 kg), a 15 a 25 °C se trató con 2-metoxi-*N* -metiletan-1-amina (12,3 kg, 138,0 mol) y la mezcla resultante se envejeció durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (40,12 kg) en porciones durante 5 h mientras se mantuvo

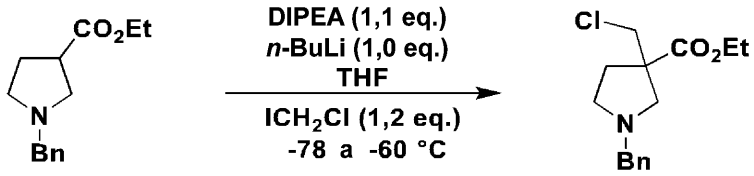
una temperatura entre 15 a 25 °C y la mezcla resultante se envejeció durante 48 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de NaOH al 8 % (184 kg) durante 2 horas mientras se mantuvo una temperatura entre 15 a 25 °C y la mezcla se envejeció químicamente durante 2 h más. La capa de agua se separó, y la capa orgánica se lavó con agua (169 kg). Después, la capa orgánica se concentró a presión reducida hasta sequedad para proporcionar el intermedio del título (33,26 kg, 88 % de rendimiento) como un aceite que se usó directamente sin purificación adicional.

Preparación del Intermedio 231- (R)-N¹-(2-metoxietil) -N ¹, 5-dimetilhexano-1,4-diamina, diclorhidrato



A una solución 4 molar de HCl en iso-propanol (84,80 kg) a temperatura ambiente se le añadió una solución de (*R*)-(6-(2-metoxietil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il) carbamato de *terc*-butilo (intermedio **230**) (32,38 kg) en iso-propanol (25,6 kg) durante 3 h y la mezcla se envejeció a temperatura ambiente durante 19 h adicionales. Después se añadió metil terc-butil éter (95,25 kg) durante 1 h y la mezcla se envejeció durante 2,5 h. La suspensión resultante se filtró y se lavó con MTBE (53 kg). La torta de filtro se secó para proporcionar el compuesto del título (23,92 kg, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco.

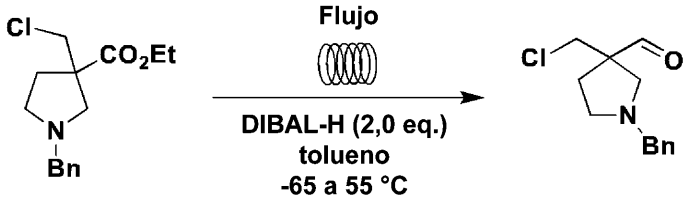
Preparación del Intermedio 232- carboxilato de etil 1-bencil-3-(clorometil) pirrolidina-3



A una solución de DIPEA (952 g, 1,1 eq.) en THF (6 l) que se enfrió a -35 a -25 °C se añadió *n*-BuLi (2,33 kg, 2,5 M en hexano, 1,0 eq.) mientras se mantiene una temperatura por debajo de -25 °C. La mezcla resultante se envejeció a -35 a -25 °C durante 30 min adicionales, después se enfrió hasta entre -78 y -60 °C. Una solución de carboxilato de etil 1-bencilpirrolidina-3 (2 kg, 1,0 eq.) en THF (2 l) a -78 a -60 °C se añadió y se agitó durante 30 min. Después, se cargó cloroyodometano (1,81 kg, 1,2 eq.) a -78 a -60 °C. La mezcla de reacción se envejece de -60 a -40 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió a la solución acuosa de ácido cítrico (660 g en 6 L H_2O) a una temperatura entre 0 y 10 °C y la mezcla resultante se envejeció con 20 a 30 °C durante 20 minutos adicionales. Después de separar las capas, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (6 l) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 l), después se calentaron a 50 a 60 °C. Se cargó ácido oxálico (2,22 kg) a 50 a 60 °C. La mezcla resultante se agitó a 50 a 60 °C durante 3 h después se enfrió a 20 a 30 °C y se envejeció durante la noche. El sólido resultante se filtró y la torta se lavó con acetato de etilo (2 l). La torta húmeda se añadió a tolueno (4 l), H_2O (8 l) y K_3PO_4 (1,5 eq.) y la mezcla resultante se envejeció con 20 a 30 °C durante 20 min. Después de separar las capas, la capa acuosa se extrajo con tolueno (2 l). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con agua (2 l). La fase orgánica se concentró a presión reducida

para producir 4,2 kg del compuesto deseado como una solución de tolueno (46 % en peso por ensayo, para obtener un rendimiento del ensayo de 80 %).

Preparación del Intermedio 233-1-bencil- 3- (clorometil)pirrolidin-3-carbaldehído

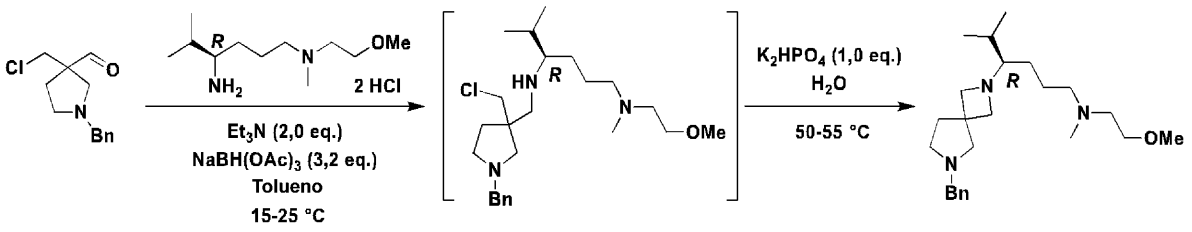


Reacción realizada en un sistema de química de flujo; una solución de carboxilato de etil 1-bencil-3-(clorometil)pirrolidina-3 (Intermedio **232**) (4,4 kg) en tolueno (26 l) se bombeó a 26,7 ml/min y se enfrió hasta -60 °C. Después del enfriamiento, se mezcló después con una solución enfriada de DIBAL-H (28,1 mol) en tolueno a -60 °C (28 l) con una velocidad de bombeo de 32,1 ml/min. La mezcla se pasó a través de un reactor de tubo de bobina Perfluoroalcoxi (PFA) a -60 °C (velocidad de flujo total de 58,8 ml/min con un tiempo de residencia de 5 segundos). La mezcla resultante se mezcló con MeOH enfriado (-60 °C) que se bombeó a la velocidad de 15,2 ml/min. Esta solución mezclada se bombeó a otro reactor de tubo de bobina de PFA a -60 °C (velocidad de flujo total de 74 ml/min con un tiempo de residencia de 5 segundos). La mezcla resultante se recolectó en un receptor que contenía sal de Rochelle en solución acuosa al 20 % en peso (20 V). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (2 x 44 l). La fase orgánica se combinó con otro lote de 3,0 kg preparado de manera análoga y se concentró a presión reducida para producir 20,8 kg de una solución de

tolueno del compuesto deseado (25,5 % en peso de ensayo por HPLC, brindando un rendimiento de ensayo de 85 %) que se usó directamente sin purificación adicional.

^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ 9,62 (s, 1H), 7,39 - 7,20 (m, 5H), 3,83 - 3,57 (m, 4H), 2,96 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,80 - 2,55 (m, 3H), 2,17 (ddd, J = 13,9, 7,9, 6,1 Hz, 1H), 1,83 (ddd, J = 13,4, 7,8, 5,5 Hz, 1H).

Preparación del Intermedio 234-(R)-4-(6-bencil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)-N-(2-metoxietil)-N,5-dimetilhexan-1-amina

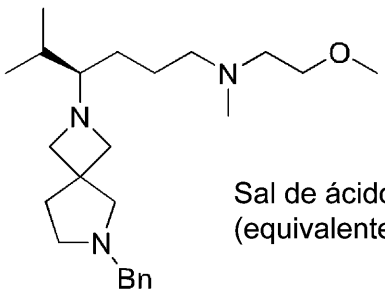


A una solución de 1-bencil-3-(clorometil)pirrolidin-3-carbaldehído (Intermedio **233**) en tolueno (3,0 kg, 10 % en peso) diluido con tolueno (30 l) y (*R*)-*N*^{1}-(2-metoxietil)-*N*^{1}, 5-dimetilhexano-1,4-diamina, diclorhidrato (intermedio **231**) (3,47 kg) se añadió trietilamina (2,55 kg, 25,2 mol) a 20 a 30 °C. La mezcla resultante se envejeció durante 2 h a 20 a 30 °C. Después, se cargó triacetoxiborohidruro de sodio (9,0 kg) a 20 a 30 °C y la mezcla se envejeció durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 5 a 15 °C y una solución acuosa de NaOH al 25 % en peso (25 l, ~16,75 eq.) se añadió manteniendo una temperatura por debajo de 35 °C. La mezcla resultante se envejeció a 20 a 30 °C durante 25 min y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaCl (10 l) ac. al 15 % en peso y las capas se separaron nuevamente y se cargó agua (18 l) en la fase

orgánica. El pH de la fase acuosa se ajustó a 6~7 con HCl 4M ac. mientras se mantiene una temperatura interna por debajo de 35 °C. Después, la fase orgánica se descartó y la fase acuosa se separó y se basificó a pH 8~9 con K_2HPO_4,

La mezcla resultante se calentó a 50 a 55 °C y se envejeció durante 3 h. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente y se combinó con otros dos lotes (2,4 kg + 3,0 kg). Las corrientes combinadas se lavaron con metil éter de *terc*-butilo tres veces (3 x 40 l). A la capa acuosa resultante se le añadió metil éter de *terc*-butilo adicional (83 l) y la fase acuosa se basificó a pH 9~10 usando NaOH ac. a 8 % en peso mientras se mantiene una temperatura entre 15 y 35 °C. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó tres veces con agua (3 x 30 ml). Después, la capa orgánica se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 3 volúmenes y después se purgó con metanol tres veces (3 x 30 l) y se concentró hasta la sequedad para proporcionar el intermedio deseado (12,4 kg, 90 % de rendimiento aislado) como aceite amarillo claro, que se usó directamente sin purificación adicional.

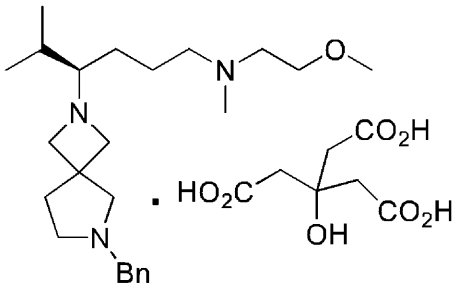
Preparación del Intermedio 234a (sal de ácido cítrico del Intermedio 234)



Sal de ácido cítrico
(equivalentes no determinados)

Se añadió EtOH (80 ml) y el Intermedio 234 (20 g) en un matraz de fondo redondo. A continuación, una solución 0,5 M de ácido cítrico en EtOH (100 ml; 1 equivalente) se añadió a la mezcla en el matraz de fondo redondo a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se evaporó hasta la sequedad (Rotavap, 40 °C). Se añadió acetonitrilo (200 ml) al residuo y la mezcla se evaporó hasta la sequedad (Rotavap, 40 °C). Se añadió acetonitrilo (100 ml) al residuo y se agitó durante la noche en una placa de calentamiento magnética a temperatura ambiente. Finalmente, el Intermedio 234a se filtró y se secó a temperatura ambiente.

Preparación de forma cristalina de sal de ácido cítrico del Intermedio 234 (Intermedio 234b)



Relación cristalina
entre el intermedio/ácido cítrico 3/2

Se añadió el Intermedio 234a (3,72 g) a acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. La mezcla se calentó a 60 °C hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea (aproximadamente 10 minutos). A continuación, la mezcla se enfrió hasta 50 °C a una velocidad de 0,5 °C/min. A continuación, se añadieron semillas (19 mg de Intermedio 234a; 0,5 % p/p) y la mezcla se envejeció mientras se agitaba durante 3 horas y 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió

no lineal a 20 °C durante 8 horas con un exponente de 2,3. La mezcla obtenida se agitó durante la noche y el producto se filtró y se secó (durante la noche a temperatura ambiente en campana). Después del aislamiento, se obtuvo el Intermedio 234b (2,75 g; rendimiento de 73,9 %) como la forma cristalina de la sal de ácido cítrico del Intermedio 234, La relación obtenida del producto intermedio/ácido cítrico es 3/2 (NMR).

El enfriamiento no lineal mencionado anteriormente se realizó de acuerdo con la siguiente fórmula:

Se inicia una nueva rampa lineal cada 30 segundos durante la duración definida del enfriamiento. La rampa se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$T_{establecido} = T_{valorinicial} - \left[\left(T_{valorinicial} - T_{valorfinal}\right) * \left(\frac{t_{acción} + 30\ s}{Duración}\right)^{n}\right]$$

$T_{establecido}$: Configurar el valor para cada nueva rampa

$T_{valor\ inicial}$: Temperatura de mezcla medida al inicio de la trayectoria de enfriamiento

$T_{valor\ final}$: Valor final definido de la trayectoria de enfriamiento

$t_{acción}$: Tiempo real desde el inicio del enfriamiento

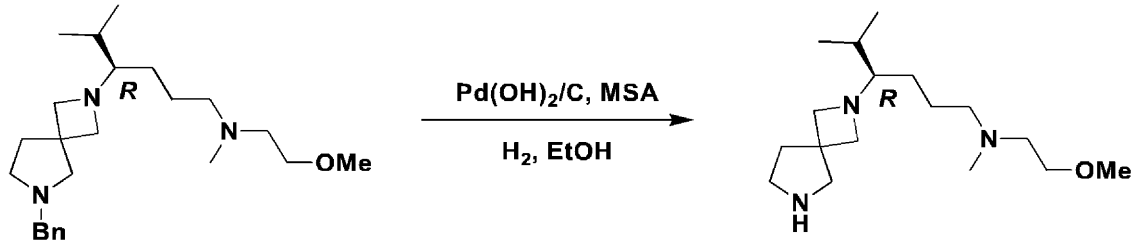
Duración: Duración definida de enfriamiento

n: Exponente

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 0,91 (3 H, d, *J*=6,88 Hz) 0,98 (3 H, d, *J*=6,88 Hz) 1,46 - 1,57 (2 H, m) 1,67 - 1,87 (2 H, m) 1,94 - 2,03 (1 H, m) 2,20 - 2,29 (2 H, m) 2,62 - 2,69 (2 H, m) 2,72 - 2,77 (4 H, m) 2,77 - 2,82 (2 H, m) 2,90 (2 H, t, *J*=7,32 Hz) 2,95 -

3,02 (2 H, m) 3,07 - 3,16 (2 H, m) 3,16 - 3,22 (2 H, m) 3,37 (3 H, s) 3,68 - 3,72 (2 H, m) 3,83 - 3,89 (2 H, m) 3,90 - 3,92 (2 H, m) 3,94 - 4,06 (2 H, m) 7,32 - 7,43 (5 H, m).

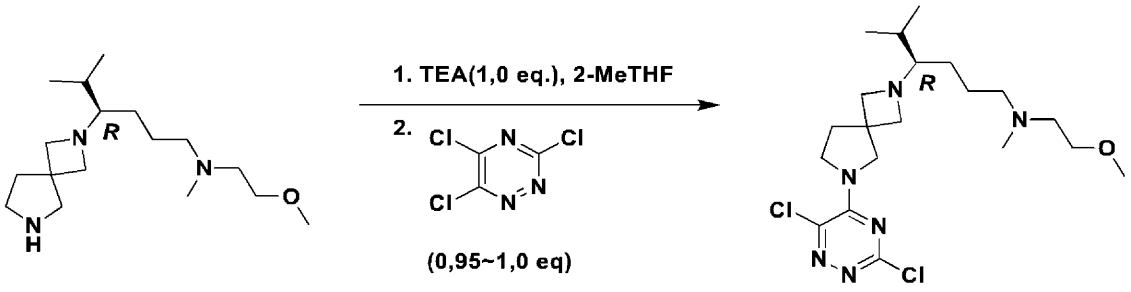
Preparación del Intermedio 224 - (R)-N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-4-(2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-il)hexan-1-amina



A hidróxido de paladio sobre carbono (1,2 kg) en EtOH (1,47 kg) enfriado de -5 a 5 °C se le añadió ácido metanosulfónico (MSA) (11 kg), (R)-4-(6-bencil-2,6-diazaspiro [3,4] octan-2-il-N-(2-metoxietil)-N,5-dimetilhexan-1-amina (Intermedio 234) (10 kg) y EtOH (250 l). La mezcla se calentó a 35-45 °C y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,27 a 0,40 MPa) durante 16-20 h. La mezcla se filtró sobre diatomita (20 kg) y la almohadilla se lavó con EtOH (24 l). El filtrado se concentró a presión reducida (<40 °C) a 2~3 vol. y después se purgó dos veces con 2-MeTHF (73 kg y 47 kg) para dar una solución de 2~3 vol. Después de la dilución con 2-MeTHF (65 kg), se añadió sulfato de sodio ac. al 10 % (30 kg) y la mezcla se enfrió a 0 a 10 °C, seguido de la adición de NaOH (50 kg) ac. al 16 % para ajustar el pH a 13~14. La temperatura se ajustó a 15 a 25 °C y se agitó durante 30 a 60 min. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con 2-MeTHF (47 kg x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida (<40 °C) a 3~4 vol. y se añadió 2-MeTHF (950 g). Después de la concentración a presión

reducida (<40 °C) a 3~4 vol., la solución resultante se diluyó con 2-MeTHF (30 kg), se secó al pasar a través de tamices moleculares 4A (25 kg) y se lavó con 2-MeTHF (30 kg). La solución final se concentró para obtener el compuesto deseado (6,7 kg) como un aceite con 90,1 % de pureza del ensayo en un rendimiento corregido de 79 %.

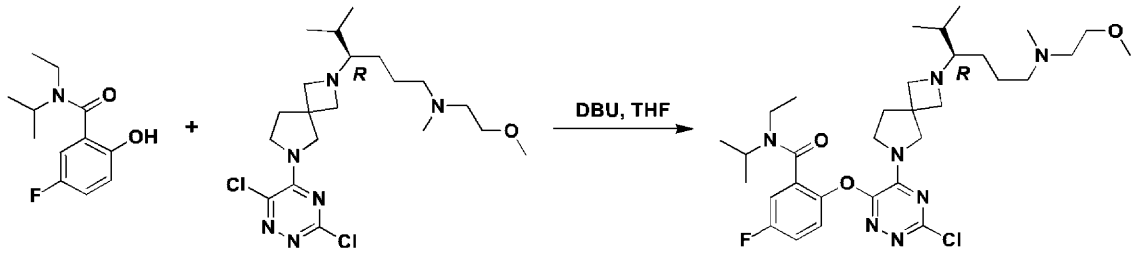
Preparación del Intermedio 225- (R)-4-(6-(3,6-dicloro-1,2,4-triazin-5-il) -2,6-diazaspiro [3.4]octan-2-il)-N-(2-metoxietil)-N,5-dimetilhexan-1-amina



A (*R*)-*N*-(2-metoxietil)-*N*,5-dimetil-4 (2,6-diazaespiro [3.4]octan-2-il) hexan-1-amina (intermedio **224**) (100 g) se añadió 2-MeTHF (430 g) y TEA (68 g) y la mezcla se enfrió hasta -50 a -40 °C. Se añadió 3,5,6-tricloro-1,2,4-triazina (62 g) en 2-MeTHF (172 g) y la mezcla se agitó durante 1 a 3 h. La mezcla resultante se calentó hasta -20 a -10 °C y se añadió una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 7 %, la mezcla se calentó a 20 a 30 °C y se agitó durante 30 a 60 min. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se lavó con Na_2SO_4 al 10 % (500 g). La capa orgánica se secó al pasar a través de tamices moleculares 4 Å (220 g) y se lavó con 2-MeTHF (180 g). El intermedio del título se obtuvo en el rendimiento del 90 % del ensayo como una solución de 14,8 % en peso en 2-MeTHF.

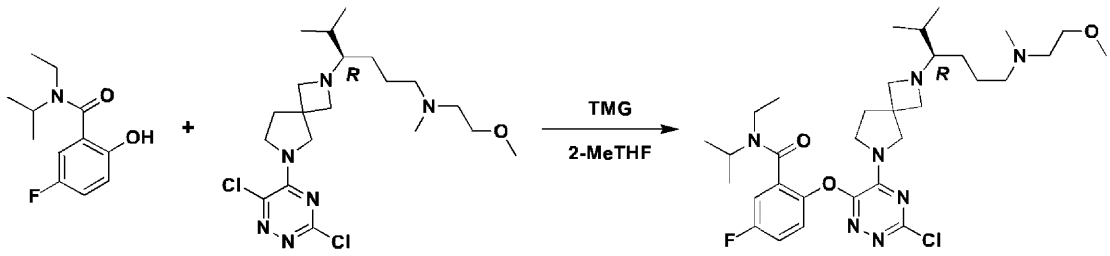
Compuesto 393 - (R)-2-(3-cloro-5-(2-(6-(2-metoxietil)(metil)amino) -2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) -N-etil-5-fluoro-N-isopropil-benzamida

Método de síntesis A para el Compuesto 393:



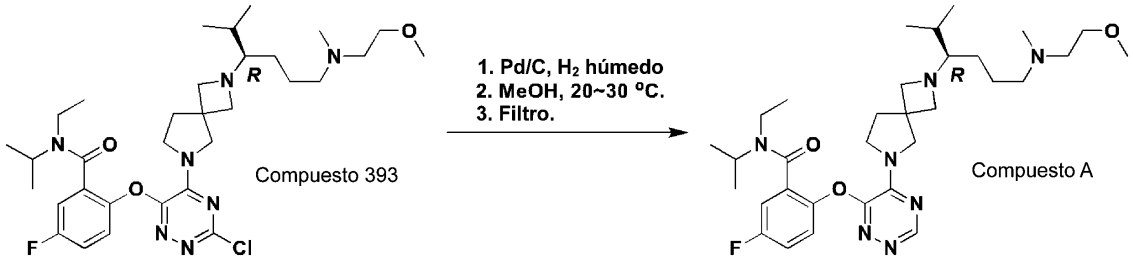
La mezcla de *N*-etil-5-fluoro-2-hidroxi-*N*-isopropilbenzamida (intermedio **28**) (1,10 g, 4,88 mmol), (*R*) -4- (6- (3,6-dicloro-1,2,4-triazin-5-il) -2,6-diazaspiro [3.4] octan-2-il) -*N*-(2-metoxietil)-*N*,5-dimetilhexan-1-amina (intermedio **225**) (1,70 g, 3,82 mmol) y DBU (750 mg, 4,93 mmol) en THF anhidro (15 ml) se agitó a 40 °C durante 8 horas. Después de enfriar a RT, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo resultante se diluyó con DCM (60 ml) y se lavó con H_2O (20 ml × 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo que fue FCC purificado (MeOH/DCM = 0 % a 10 %) para proporcionar un aceite amarillo (1,40 g), que se separó adicionalmente mediante SFC sobre DAICEL CHIRALPAK AD (columna: 250 × 50 mm, 10 um; fase móvil: A: CO_2 supercrítico, B: EtOH (0,1 % de amoníaco), A:B = 50:50 a 70 ml/min; Temp. de la columna: 38 °C; Presión de la tobera: 100Bar; Temperatura de la tobera: 60 °C; Temperatura del evaporador: 20 °C; Temperatura del condensador: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g).

Método de síntesis A para el Compuesto 393:



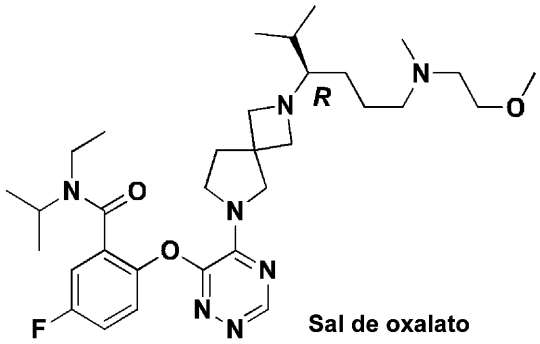
A una solución de 2-MeTHF de (*R*)-4-(6-(3,6-dicloro-1,2,4-triazin-5-il) -2,6-diazospiro [3.4] octan-2-il) -*N*- (2-metoxietil) -*N*, 5-dimetilhexan-1-amina (intermedio **225**) (676 g de una solución al 14,8 % en peso en 2-MeTHF, 100 g corregida del intermedio **225**) y *N*-etil-5-fluoro-2-hidroxi-*N*-isopropilbenzamida (intermedio **28**) (50,6 g) en 2-MeTHF (40 g) a 20 a 30 °C se le añadió tetrametilguanidina (31 g) y la mezcla se agitó durante 40 a 48 h. Se añadió una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 7 % (500 g) y la mezcla se agitó durante 30 a 60 min. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se lavó dos veces con solución acuosa de NaOH al 4 % (2 x 500 g) y una vez con solución acuosa de Na_2SO_4 al 10 % (500 g). La capa orgánica se concentró a presión reducida (<40 °C) a 2,2~3,0 vol. y se purgaron tres veces con MeOH (1 ×790 g y 2×395g) hasta que tanto el contenido de 2-MeTHF como el agua fueron ambos ≤ 1,0 % para proporcionar el compuesto deseado en un rendimiento del ensayo del 86 % como una solución al 60,1 % en peso en metanol.

Compuesto A - (R)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-(5-(2-(6-(2-metoxietil) (metil) amino)-2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida



Una solución de metanol (*R*)-2-((3-cloro-5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil) amino) -2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi-*N*-etil-5-fluoro-*N*-isopropilbenzamida (compuesto **393**) (163,93g de una solución al 60,1 % en peso en MeOH, 100 g corregida del compuesto **393**), se agitó paladio sobre carbono (10 g) y MeOH (316 g) a 20 a 30 °C en una atmósfera de hidrógeno (0,20 a 0,30 Mpa) durante 18 h. La mezcla se filtró sobre diatomita (75 g) y la torta se lavó con MeOH (158 g). El filtrado se concentró a presión reducida (≤40 °C) a ~3 vol., después se purgó con acetato de isopropilo (IPAc, 870 g) concentrando a ~3 vol. La mezcla se diluyó después con IPAc (696 g) y se añadió una solución acuosa de Na_2CO_3 al 20 % (500 g). La mezcla se agitó durante 30 a 60 minutos. La capa acuosa se eliminó. La capa orgánica se lavó con agua (500 g) y después se concentró a presión reducida <45 °C a ~3 vol. El intermedio del título se obtuvo en aproximadamente 90 % de rendimiento del ensayo como una solución al 48,1 % en peso en IPAc.

Ejemplo 4 – Síntesis de oxalato de (*R*)-*N*-etil-5-fluoro-*N*-isopropil-2-((5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino) -2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il)oxi) benzamida (Compuesto A3)



Sal de oxalato

Compuesto A3:

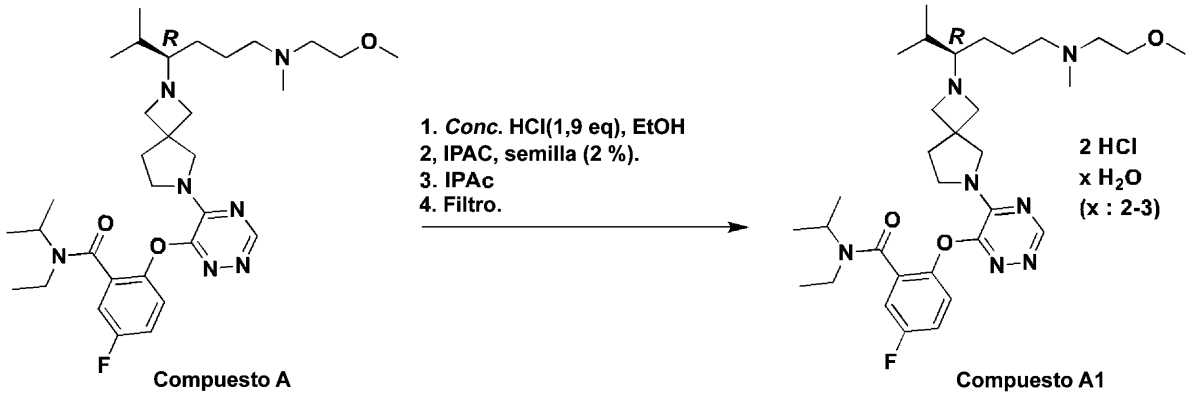
A una solución de (*R*)-*N*-etil-5-fluoro-*N-isopropil-2-((5-(2-(6-(2*-metoxietil) (metil) amino) -2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida (Compuesto **A**) (270 mg, 0,450 mmol) en 20 ml de ACN (20 ml) se le añadió ácido oxálico (81,0 mg, 0,900 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se volvió a disolver en ACN y agua desionizada, y se liofilizó para obtener el compuesto del título (350 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*$_4$): δ = 8,48 (s, 1H), 7,52-7,11 (m, 3H), 4,54-3,64 (m, 12H), 3,40-3,34 (m, 5H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,54-2,27 (m, 2H), 2,19-2,03 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 2H), 1,35-0,65 (m, 17H).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ = 8,51 (s, 1H), 7,51-7,29 (m, 3H), 4,29-3,34 (m, 12H), 3,23-2,84 (m, 7H), 2,70 (s, 3H), 2,35-2,09 (m, 2H), 2,05-1,85 (m, 1H), 1,81-1,58 (m, 2H), 1,56-1,33 (m, 2H), 1,18-0,60 (m, 17H).

LCMS (ESI) (Método 2): R_t = 1,969 min, m/z encontrado 600,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto A1



A una solución del Compuesto **A** (207,90 g de una solución al 48 % en peso en IPAc, 100 g de compuesto **A** activo) en IPAc (360 g) se le añadió EtOH (63 g) a 20 a 25 °C. Después, la solución se trató con HCl conc. (32,9 g) en EtOH (49,5 g) durante ~15 min. La mezcla se sembró con la semilla cristalina del Compuesto **A1** (2 g, 2 % de carga de semillas) después se envejeció durante 18 h. IPAc (870 g) se añadió lentamente durante 4 h a entre 20 y 25 °C y la suspensión se agitó durante 18 h adicionales. Después de enfriar a ~5 °C, el producto se filtró, se lavó con IPAc (522 g) y se secó al vacío a 20-30 °C para proporcionar el Compuesto **A1** débilmente cristalino como un sólido blanco (91,0 % de rendimiento, 115,4 g). (Nota: Una pequeña cantidad de material de semilla usado en la reacción se obtuvo mediante un protocolo de reacción análogo en pequeña escala)

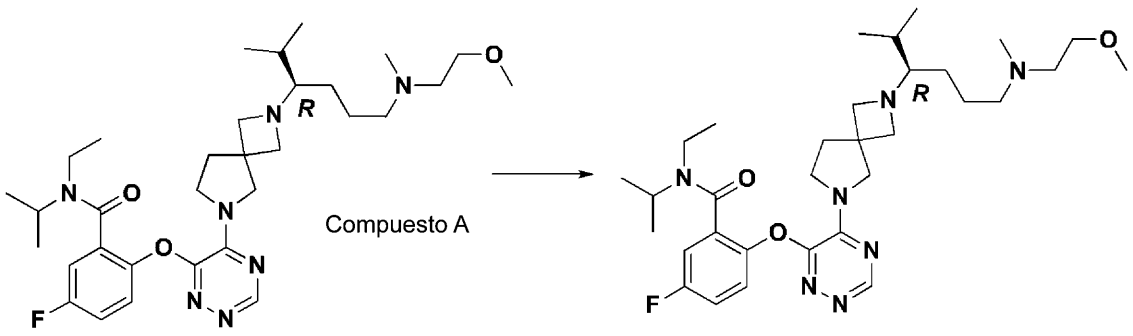
Recristalización Una solución de Compuesto **A1** débilmente cristalino (100 g), EtOH (166 g), agua purificada (21,5 g) e IPAc (178 g) se agitó a 20 a 30 °C durante 0,5-2 horas para obtener una solución transparente. Se añadió gota a gota Extra IPAc (522 g) durante 1~2 h y después la mezcla se sembró con la semilla del Compuesto **A1** cristalino (2 g, 2 % de carga de semillas). Después, la mezcla se envejeció durante 18

~20 horas, se añadió lentamente IPAc (348 g) durante 12 h a entre 20 y 30 °C, y la suspensión se agitó durante 55~60 h adicionales. El producto se filtró, se lavó con IPAc (158 g) y se secó *in vacuo* a 20~30 °C para proporcionar el Compuesto **A1** como un sólido blanco (85 % de rendimiento, 85,0 g, neta).

^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 11,60 (1H, brs), 10,8 (1H, brs), 8,52 (1H, s), 7,36 (3H, m), 3,97-4,20 (7H, m), 3,64-3,71 (4H, m), 3,47 (7H, m), 3,25 (2H, m), 3,05 (3H, m), 2,73 (3H, s), 2,10-2,45 (1H, m), 1,99 (1H, m), 1,78 (2H, m), 1,55 (2H, m), 0,83-1,12 (12H, m), 0,70 (2H, m).

LCMS (Método 7): R_t = 0,669 min, m/z encontrado 600,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6 – Síntesis de la forma cristalina A de sal de bis-besilato (*R*) -N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-(5-(2-(6-(2-metoxietil) (metil) amino) -2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida hidrato (Compuesto A4) (agua equivalente no determinada)



Compuesto **A4**

Se añadió 43,06 g de ácido bencenosulfónico (2 equivalentes con respecto al Compuesto **A** de base libre) a 840 ml de una mezcla acetona/agua 95/5 v/v y se disolvió. Se añadió 192,8 g de una solución del Compuesto A (que contiene 80 g de API) en IPAc. El material se disolvió, lo que dio como resultado una solución transparente. Se añadió 80 ml de IPAc adicionales y la temperatura se ajustó a 25 °C. Se añadió 2 % de semillas y la mezcla se agitó durante una hora a 25 °C. Luego, se añadió 28,8 V (2312 ml) de IPAc durante un período de 8 horas. Después, la suspensión se agitó durante 18 horas a 25 °C. La suspensión se filtró y se lavó con 320 ml de una mezcla de acetona/agua/IPAc 23,75/1,75/75 v/v/v. Se obtuvieron 122,91 g de la forma cristalina A de hidrato de bis-besilato (agua equivalente no determinada).

Un experto en la técnica comprenderá que una pequeña cantidad del material de semilla inicial usado en la reacción anterior puede obtenerse mediante un protocolo de reacción análoga en pequeña escala sin la adición de semillas y esperar la nucleación espontánea.

Las semillas iniciales de la sal de besilato también se obtuvieron durante los experimentos de cribado de sal. En estos experimentos, se pesaron 100 mg de la base libre en viales de 2 ml y después se añadieron 200 µl de acetato de etilo o acetona para disolver la base libre. Se añadió 1 eq de contraiones (ácido bencenosulfónico) a las muestras, y las muestras se agitaron a 25 °C durante 3 días. La suspensión obtenida se centrifugó y produjo semillas iniciales.

Una cantidad apropiada de forma cristalina A de sal de bis-besilato (*R*)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-((5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino) -2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il)oxi)benzamida se disolvió en DMSO deuterado y se registró el espectro 1D ^{1}H NMR.

Se utilizó un espectrómetro de NMR Bruker AVANCE NEO-600 MHz equipado con una sonda de alta resolución Bruker 5 mm PA BBO 600S3 BB-H-D-05 Z-GRD y ejecutando el software TOPSPIN 4,0, para recolectar un experimento de protones unidimensional a 300K en la muestra en DMSO deuterado.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,69 (br s, 2 H) 0,82 - 0,98 (m, 9 H) 1,07 (br s, 4 H) 1,31 - 1,46 (m, 1 H) 1,51 (br d, *J*=2,91 Hz, 1 H) 1,69 (br d, *J*=3,45 Hz, 2 H) 1,98 (br s, 1 H) 2,06 - 2,45 (m, 2 H) 2,77 (br s, 3 H) 2,87 - 3,19 (m, 3 H) 3,24 (br s, 1 H) 3,31 (s, 6 H) 3,64 (br s, 4 H) 3,71 - 4,59 (m, 7 H) 7,24 - 7,54 (m, 9 H) 7,61 (br d, *J*=7,27 Hz, 4 H) 8,45 - 8,60 (m, 1 H) 9,24 (br s, 1 H) 9,44 - 9,82 (m, 1 H).

Ejemplo 7 – Síntesis alternativa de la forma cristalina A de sal de bis-besilato (*R*) -N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-(5-(2-(6-(2-metoxietil)(metil) amino) -2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida hidrato (Compuesto A4) (agua equivalente no determinada)

Una mezcla de isopropanol/agua 95/5 (24 ml) se cargó en un matraz y se calentó a 40 °C. Se añadió ácido bencenosulfónico (4,31 g; 98 %). Posteriormente, se añadió 19,3 g de una solución del Compuesto A (que contenía 8 g del Compuesto A) en IPAc. Se añadieron otros 16 ml de IPAc. Se añadieron 2 % de semillas y la mezcla se agitó durante 1 hora a 40 °C. Luego se añadió IPAc (115,2 ml) gota a gota durante un período de 8 horas. A continuación, la mezcla se enfrío a 0 °C durante 15 horas. La suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con (IPA/H_2 O 95/5)/IPAc 1/6 (32 ml). La torta húmeda se secó a 25 °C durante 16 horas para obtener 11,44 g de forma cristalina A de hidrato de bis-besilato (agua equivalente o determinada).

Forma cristalina A

Forma cristalina A de sal de bis-besilado (R)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-((5-(2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il)oxi) benzamida hidrato puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo.

El análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se llevó a cabo en un difractómetro PANalytical Empyrean. El instrumento está equipado con un tubo de rayos X Cu-Kα que utiliza ópticas sintonizables iCore y dCore para el haz incidente y difractado, respectivamente. El compuesto se cargó en la cavidad de un portamuestras de 16 mm usando la técnica de carga posterior.

Las muestras se ejecutaron en XRPD usando el siguiente método:

Tubo: Cu: K-Alfa (λ=1,541874Å)

Generador: Voltaje: 45 kV; Corriente: 40 mA

Geometría: Bragg-Brentano

Modo de exploración: Exploración continua

Rango de escaneado: 3 a 35 grados

Tamaño de paso: 0,0131 grados

Tiempo de conteo: 30s

Tiempo de revolución de la centrífuga: 1 s

Trayecto de haz incidente (iCore)

Programa. rendija de divergencia: automático

Longitud irradiada: 10 mm

Rendija Soller: 0,03 rad

Máscara 1: 14 mm

Máscara 2: 6 mm

Ancho: 7,7 mm

Trayecto del haz difractado (dCore)

Rendija antidispersión: automática

Longitud irradiada: 10 mm

Rendija Soller: 0,04 rad

detector: PIXcel3D- Medipix3 1x1

Un experto en la materia reconocerá que los patrones de difracción y las posiciones de los picos son, típicamente, sustancialmente independientes del difractómetro usado y de si se usa un método específico de calibración. Típicamente, las posiciones de los picos pueden diferir en aproximadamente ± 0,2° dos zeta, o menos. Las intensidades (e intensidades relativas) de cada pico de difracción específico también pueden variar como una función de diversos factores, que incluyen, pero no se limitan a, tamaño de partícula, orientación, pureza de la muestra, etc.

El patrón de difracción de polvo de rayos X comprende picos a 5,4, 7,2, 11,1, 11,9 y 21,7 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta. El patrón de difracción de polvo de rayos X puede comprender además al menos un pico seleccionado de 13,7, 14,5, 14,7, 15,0, 16,5, 17,8, 19,0, 19,4 o 20,1 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta.

La forma A puede caracterizarse, además, por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más picos seleccionados de aquellos picos identificados en la Tabla 2.

La forma A, forma I puede caracterizarse, además, por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende aquellos picos identificados en la Tabla 2, en donde la intensidad relativa de los picos es mayor que aproximadamente 2 %, preferentemente, mayor que aproximadamente 5 %, con mayor preferencia, aproximadamente 10 %, con mayor preferencia, aproximadamente 15 %. Sin embargo, un experto en la técnica reconocerá que la intensidad relativa de los picos puede variar entre diferentes muestras y diferentes mediciones en la misma muestra.

La forma A puede caracterizarse, además, por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la **Figura 1**.

La Tabla 2 proporciona listados pico e intensidad relativa para XPRD de la forma cristalina A de sal de bis-besilato (*R*)-N-etil-5-fluoro-N-isopropil-2-(5-(2-(6-(2-metoxietil)(metil)amino) -2-metilhexan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1,2,4-triazin-6-il) oxi) benzamida hidrato sal de BSA (**Figura 1**).

Tabla 2 - Listados de picos e intensidad relativa para XRPD de la Forma A

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
5,3965	16,30
7,1906	23,69
9,2513	8,14
9,4433	7,39
11,0719	11,34
11,9144	73,29
12,3921	29,17
12,5717	22,93
12,8791	8,93
13,6790	26,58
13,8694	15,67
14,4793	38,19
14,7398	55,26
14,9599	56,99

15,8715	20,66
16,4606	22,37
17,0459	20,43
17,4421	34,59
17,8203	46,78
18,2871	30,73
18,9573	43,91
19,4485	41,00
20,1190	35,53
20,7356	18,05
21,0535	30,09
21,6801	100,00
22,0236	18,06
22,7925	29,92
23,5044	41,92
23,9959	43,96
24,5555	31,47
25,1401	25,01
25,7588	59,24
26,0910	53,05
26,6137	39,47
27,5409	24,89
28,5493	22,44
29,1699	13,97
30,1441	21,01
31,2560	14,66
31,8783	16,47
32,7054	17,11
33,2797	24,40
33,9762	15,63

El Compuesto **A4** descrito en la presente descripción en PCT/CN2021/100466 (presentado el 17 de junio de 2021), que se incorpora en la presente descripción por referencia en su totalidad, para todos los fines.

MÉTODOS ANALÍTICOS

Se generó la información analítica en los compuestos anteriores o en las Tablas a continuación usando los métodos analíticos descritos a continuación.

Métodos de NMR:

Algunos experimentos de NMR se llevaron a cabo usando un espectrómetro Bruker Avance III 400 a temperatura ambiente (298,6 K), usando bloqueo de deuterio interno y equipado con cabezal de sonda de 5 mm de BBO 400 MHz S1 con gradientes z y operando a 400 MHz para el protón y 100 MHz para carbono. Cambios químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm). Los valores J se expresan en Hz.

Algunos experimentos de NMR se llevaron a cabo usando un espectrómetro Varian 400-MR a temperatura ambiente (298,6 K), usando bloqueo de deuterio interno y equipado con un cabezal de sonda Varian 400 4NUC PFG con gradientes z y operando a 400 MHz para el protón y 100 MHz para el carbono. Cambios químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm). Los valores J se expresan en Hz.

Algunos experimentos de NMR se llevaron a cabo usando un espectrómetro Varian 400-VNMRS a temperatura ambiente (298,6 K), usando bloqueo de deuterio interno y equipado con un cabezal de sonda Varian 400 ASW PFG con gradientes z y operando a 400 MHz para el protón y 100 MHz para el carbono. Cambios químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm). Los valores J se expresan en Hz.

Algunos experimentos de NMR se llevaron a cabo usando un espectrómetro Bruker AVANCE III HD 300 a temperatura ambiente (298,6 K), usando bloqueo de deuterio interno y equipado con cabezal de sonda de 5 mm de PA BBO 300S1 BBF-H-D-05 Z con

gradientes z y operando a 300 MHz para el protón y 75 MHz para el carbono. Los cambios químicos (d) se informan en partes por millón (ppm). Los valores J se expresan en Hz.

LCMS (cromatografía líquida/espectrometría de masa)

Procedimiento general

La medición por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés) se realizó usando una bomba de LC, una matriz de diodos (DAD, por sus siglas en inglés) o un detector UV y una columna como se especifica en los métodos respectivos. Los detalles de HPLC se proporcionan a continuación en la Tabla 3. De ser necesario, se incluyeron detectores adicionales (ver las Tablas 3 y 4 a continuación).

El flujo desde la columna se llevó al espectrómetro de masas (MS, por sus siglas en inglés) que se configuró con una fuente de iones a presión atmosférica. Está dentro del conocimiento del experto en la técnica establecer los parámetros de calibración (p. ej., rango de exploración, tiempo de permanencia...) para obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se realizó con el software adecuado.

Los compuestos se describen por sus tiempos de retención (R_t) experimentales y iones. Si no se especifica de manera diferente en la tabla de datos, el ion molecular reportado corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). Si el compuesto no fuera directamente ionizable, se especifica el tipo de aducto (es decir, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, etc.). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl), el valor reportado es el obtenido para la masa isotópica más baja. Todos los resultados se obtuvieron con incertidumbres experimentales que se asocian comúnmente con el método usado.

De aquí en adelante, “SQD” significa detector de cuadrupolo único, “RT” temperatura ambiente, “BEH” híbrido de etilsiloxano/sílice en puente, “HSS” sílice de alta resistencia, “DAD” detector de matriz de diodos.

Tabla 3 - Códigos del método de LCMS

Código del método	**Instrumento**	**Columna**	**Fase móvil**	**Gradiente**	**Flujo ---- Columna T**	**Tiempo de ejecución**
1	Agilent	Waters XBridge C18 (2,0 x 50 mm, 5 uM)	Fase móvil A: H_2O con 0,04 % de TFA; fase móvil B: ACN con 0,02 % de TFA	Se mantuvo 100 % A durante 1 min, se aplicó un gradiente de 100 % A a 40 % A en 4 min y 40 % A hasta 15 % A en 2,5 min. Y después volver al 100 % A en 2 min y mantenerlo durante 0,5 min. El tiempo posterior es 0,5 min.	0,8 ---- 50	10
2	Agilent	Waters XBridge C18 (2,0 x 50 mm, 5 um)	Fase móvil A: H_2O con 0,04 % de TFA; fase móvil B: ACN con 0,02 % de TFA	Primero, se mantuvo 90 % A durante 0,8 min. Después, se aplicó un gradiente A a 20 % A y 80 % B en 3,7 min y se mantuvo durante 3 min. Y después volver a 90 % A en 2 min y mantener durante 0,5 min. El tiempo posterior es 0,5 min.	0,8 ---- 50	10
7	Agilent LC 1260 con MS6120	XBridge C18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm	Fase móvil A 0,05 % TFA en H_2O Fase móvil B 0,05 % de TFA en ACN;	Tiempo (min) A % B % Inicial 95 5 11,0 65 35 13,0 5 95 15,0 5 95 16,0 95 5 20,0 95 5	1,5 ---- 45	20

Flujo expresado en ml/min; temperatura de la columna (T) en °C; tiempo de ejecución en minutos

SFC analítico

Procedimiento general para los métodos de SFC

La medición por SFC se realizó mediante el uso de un sistema analítico de cromatografía de fluido supercrítico (SFC, por sus siglas en inglés) compuesto por una bomba binaria para suministrar dióxido de carbono (CO_2) y modificador, un automuestreador, un horno de columna, un detector de matriz de diodos equipado con una celda de flujo de alta presión de hasta 400 bar. Los detalles de SFC analítica se proporcionan a continuación

en la Tabla 4, Si se configuró con un espectrómetro de masas (MS), el flujo de la columna se llevó al (MS). Está dentro del conocimiento del experto en la técnica establecer los parámetros de calibración (p. ej., rango de exploración, tiempo de permanencia...) para obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se realizó con el software adecuado.

Tabla 4 - Detalles analíticos de la SFC

Código del método	**columna**	**fase móvil**	**gradiente**	**Flujo**	**Tiempo de ejecución**
				Col T	**BPR**
11	Waters UPCC con PDA (Chiralpak IG-3 100×4,6 mm I.D., 3 um)	A: CO_2 supercrítico, B: EtOH (0,05 % DEA)	de 5 % a 40 % de B en 4 min y mantenido a 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1,5 min;	2,8	8
				35	1500 psi

Flujo expresado en ml/min; temperatura de la columna (T) en °C; tiempo de ejecución en minutos, contrapresión (BPR) en barras o libra-fuerza por pulgada cuadrada (psi). "ACN" significa acetonitrilo; "MeOH" significa metanol; "EtOH" significa etanol; "DEA" significa dietilamina. Todas las demás abreviaturas usadas en la Tabla 4 anterior son como se definieron anteriormente.

PARTE FARMACOLÓGICA

1) Ensayo de fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea (HTRF)de menina/MLL

A una placa de microtítulo blanca de 384 pocillos no tratada se le añadió 40 nl de compuesto de prueba 200 X en DMSO y 4 µl de menina marcada con quelato de terbio 2 X (ver a continuación para la preparación) en regulador de ensayo (40 mM Tris·HCl, pH 7,5, NaCl 50 mM, DTT (ditiotreitol) 1 mM y Pluronic F-127 al 0,05 %). Después de la incubación del compuesto de prueba y menina marcada con quelato de terbio durante 30 min a temperatura ambiente, 4 µl de péptido 2 X FITC -MBM1 (FITC-β-alanina-SARWRFPARPGT-NH_2) ("FITC" significa isotiocianato de fluoresceína) en el regulador de ensayo se añadió, la placa de microtitulación se centrifugó a 1000 rpm durante 1 min

y las mezclas de ensayo se incubaron durante 15 min a temperatura ambiente. La cantidad relativa de complejo menina·FITC-MBM1 presente en una mezcla de ensayo se determina al medir la fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea (HTRF) del par de terbio/ donante FITC/ aceptador usando un lector de microplacas EnVision (ex. 337 nm/terbio em. 490 nm/FITC em. 520 nm) a temperatura ambiente. El grado de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (el valor HTRF) se expresa como la relación de las intensidades de emisión de fluorescencia de los fluoróforos FITC y de terbio (F^{em}520 nm /F^{em} 490 nm). Las concentraciones finales de reactivos en el ensayo de unión son menina marcada con quelato de terbio de 200 pM, péptido de FITC-MBM1 de 75 nM y DMSO al 0,5 % en regulador de ensayo. Las titulaciones de dosis-respuesta de los compuestos de prueba se realizan usando un esquema de dilución en serie de 11 puntos, cuatro veces, comenzando típicamente a 10 µM.

Las potencias de los compuestos se determinaron al calcular primero el % de inhibición en cada concentración de compuesto de acuerdo con la ecuación 1:

$$\% \text{ de inhibición} = ((HC - LC) - (HTRF^{compuesto} - LC)) / (HC - LC)) * 100 \qquad (Eqn\ 1)$$

donde LC y HC son los valores de HTRF del ensayo en presencia o ausencia de una concentración de saturación de un compuesto que compite con FITC-MBM1 para la fijación a menina, y $HTRF^{compuesto}$ es el valor de HTRF medido en presencia del compuesto de prueba. Los valores de HC y LC de HTRF representan un promedio de al menos 10 réplicas por placa. Para cada compuesto de prueba, se graficaron los valores de inhibición *vs*. el logaritmo de la concentración del compuesto de prueba, y el valor de IC_{50} derivado del ajuste de estos datos a la ecuación 2:

% de inhibición = parte inferior (superior - inferior)/(1 10^(log IC_{50}- log [cmpd]) *h))

(*Ecuación 2*)

donde la parte inferior y la parte superior son las asíntotas inferior y superior de la curva de dosis-respuesta, respectivamente, IC_{50} es la concentración del compuesto que produce 50 % de inhibición de la señal y h es el coeficiente de Hill.

Preparación del marcado con criptato de terbio de menina: La menina (etiqueta a.a 1-610-6xhis, 2,3 mg/ml en 20 mM Hepes, ácido (2-[4-(2-hidroxietil) -1-piperazinil] etano sulfónico), 80 mM NaCl, 5 mM de DTT (ditiotreitol), pH 7,5) se marcó con criptato de terbio como sigue. Se intercambió el regulador de 200 µg de menina en el regulador Hepes 1 x. Se incubó la menina 6,67 µM con un exceso molar de 8 veces de criptato de terbio NHS (N-hidroxisuccinimida) durante 40 minutos a temperatura ambiente. La mitad de la proteína marcada se purificó de la etiqueta libre ejecutando la reacción sobre una columna NAP5 con regulador de elución (0,1 M Hepes, pH 7 + 0,1 % BSA (albúmina sérica bovina)). La otra mitad se eluyó con solución salina regulada con fosfato 0,1 M (PBS), pH 7. Se recolectaron 400 µl de eluyente para cada una, se dividieron en alícuotas y se congelaron a -80 °C. La concentración final de proteína menina marcada con terbio fue de 115 µg/ml en regulador Hepes y 85 µg/ml en regulador PBS, respectivamente.

Secuencia de proteína menina (sec. con núm. de ident.: 1):

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIP
TNVPELTFQPSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSS
RELVKKVSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFAVVGACQALGLRD
VHLALSEDHAWVVFGPNGEQTAEVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSY

MRCDRKMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLAD
LEELEPTPGRPDPLTLYHKGIASAKTYYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVREALQAWA
DTATVIQDYNYCREDEEIYKEFFEVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQ
GSALQDPECFAHLLRFYDGICKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRI
VSREAEAAEAEEPWGEEAREGRRRGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGQGAVS
GPPRKPPGTVAGTARGPEGGSTAQVPAPAASPPPEGPVLTFQSEKMKGMKELLVAT
KINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTLSFLKRQRKGLHHHHHH

2a) Ensayo de proliferación

El efecto antiproliferativo de los compuestos de prueba del inhibidor de la interacción menina/proteína MLL/proteína se evaluó en líneas celulares de leucemia humana. La línea celular MOLM-14 porta una translocación de MLL y expresa la proteína de fusión de MLL MLL-AF9, respectivamente, así como la proteína de tipo silvestre del segundo alelo. También se probaron las células OCI-AML3 que portan la mutación del gen NPM1c. Las líneas celulares redispuestas de MLL (p. ej., MOLM-14) y líneas celulares mutadas NPM1c exhiben rúbricas de expresión génica HOXA/MEIS1 elevada tipo células madre. KO-52 se usó como una línea celular de control que contenía dos alelos de tipo silvestre *MLL (KMT2A)* para excluir compuestos que muestran efectos citotóxicos generales.

Las células MOLM-14 se propagaron en RPMI-1640 (Sigma Aldrich) suplementado con 10 % de suero fetal bovino inactivado con calor (HyClone), 2 mM de L-glutamina (Sigma Aldrich) y 50 µg/ml de gentamicina (Gibco). Se propagaron las líneas celulares de KO-52 y OCI-AML3 en alfa-MEM (Sigma Aldrich) suplementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 20 % (HyClone), 2 mM de L-glutamina (Sigma

Aldrich) y 50 µg/ml de gentamicina (Gibco). Las células se mantuvieron a 0,3 – 2,5 millones de células por ml durante el cultivo y los números de pases no excedieron 20.

Para evaluar los efectos antiproliferativos, 200 células MOLM-14, 200 células OCI-AML3 o 300 KO-52 células se sembraron en 200 µl de medio por pocillo en placas de unión ultrabaja de fondo redondo de 96 pocillos (Costar, número de catálogo 7007). Las cantidades de sembrado de células se eligió en base a las curvas de crecimiento para asegurar el crecimiento lineal durante todo el experimento. Los compuestos de prueba se añadieron a diferentes concentraciones y el contenido de DMSO se normalizó a 0,3 %. Las células se incubaron durante 8 días a 37 °C y 5 % de CO_2. El crecimiento similar a un esferoide se midió en tiempo real mediante imágenes de células vivas (IncuCyteZOOM, Essenbio, objetivo 4x) adquiriendo imágenes el día 8 La confluencia (%) como una medida del tamaño de esferoide se determinó usando una herramienta de análisis integrada.

Para determinar el efecto de los compuestos de prueba en el tiempo, se calculó la confluencia en cada pocillo como una medida del tamaño de esferoide. La confluencia de la dosis más alta de un compuesto de referencia se usó como valor inicial para el LC (Control bajo) y la confluencia de las células tratadas con DMSO se usó como 0 % de citotoxicidad (Control alto, HC).

Los valores absolutos de IC_{50} se calcularon como cambio porcentual en la confluencia de la siguiente manera:

LC = control bajo: células tratadas con, p. ej., 1 µM del agente citotóxico estaurosporina o, p. ej., células tratadas con una alta concentración de un compuesto de referencia alternativo;

HC = control alto: Confluencia media (%) (células tratadas con DMSO);

% de efecto = 100-(100*(muestra-LC)/(HC-LC)); y

Se usó GraphPad Prism (versión 7.00) para calcular la IC_{50}. La ecuación de dosis-respuesta se usó para el gráfico del % de efecto vs. la concentración del compuesto Log10 con una pendiente variable y la fijación del máximo a 100 % y el mínimo a 0 %.

2b) Ensayo de expresión de ARNm MEIS1

La expresión de ARNm MEIS1 tras el tratamiento del compuesto se examinó mediante el ensayo Quantigene Singleplex (Thermo Fisher Scientific). Esta tecnología permite la cuantificación directa de dianas de ARNm usando sondas hibridadas a secuencias diana definidas de interés y la señal se detecta usando un lector de placas Multimodo Envision (PerkinElmer). La línea celular MOLM-14 se usó para este experimento. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a 3750 células/pocillo en presencia de concentraciones en aumento de los compuestos, Después de la incubación de 48 horas con compuestos, las células se lisaron en regulador de lisis y se incubaron durante 45 minutos a 55 °C. Los lisados celulares se mezclaron con sonda de captura específica de MEIS1 humana o sonda específica de RPL28 humana (proteína ribosomal L28) como control de normalización, así como sondas de bloqueo. Los lisados celulares se transfirieron después a la placa de hibridación de ensayo personalizado (Thermo Fisher Scientific) y se incubaron durante 18 a 22 horas a 55 °C. Posteriormente, las placas se lavaron para eliminar los materiales no unidos seguido de la adición secuencial de preamplificadores, amplificadores y sonda de etiqueta. Las señales (= recuentos de genes) se midieron con un lector de placas multimodo Envision. Las IC_{50} se calcularon mediante modelado de respuesta a la dosis usando el software apropiado. Para todos los genes no constitutivos la respuesta es igual a los conteos corregidos para la expresión de fondo y relativa. Para cada muestra, cada señal de gen de prueba (sustraído de fondo)

se dividió entre la señal del gen de normalización (RPL28: sustraído de fondo). Las veces de cambio se calcularon dividiendo los valores normalizados para las muestras tratadas mediante los valores normalizados para la muestra tratada con DMSO. Se utilizaron los cambios en veces de cada gen diana para el cálculo de IC_{50}.

Los resultados se resumen a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5 - Datos biológicos - Ensayos de HTRF, proliferación y expresión de ARNm MEIS1

Número del compuesto	HTRF- IC_{50} de incubación de 30 min (nM)	MEIS1 IC_{50} (μM)	spheroid assay_OneTime MOLM-14 IC_{50} (μM)	OCI-AML3 IC_{50} (μM)	spheroid assay_OneTime MOLM-14 IC_{50} (μM)
11	0,11	0,018	0,021	0,21	8,38
A	0,09	0,02	0,021	0,091	6,85
A3	0,098	0,017	0,017	0,12	7,75
A1	0,18	0,017	0,011	0,08	

3) PK de ratón ($T_{1/2}$ in vivo y biodisponibilidad oral)

Se evaluó la farmacocinética (PK) in vivo en ratones macho CD-1 en ayunas (edad 6-8 semanas) después de una dosis intravenosa única (IV, 0,5 o 1,0 mg/kg administrada a 2,5 ml/kg) o por vía oral (PO, 5 mg/kg administrado a 10 ml de solución/kg) del artículo de prueba formulado en una solución de 20 % HP-β-CD (p:vol) o en agua libre de pirógeno.

Se recolectaron muestras de plasma y/o sangre completa de la vena metatarsal dorsal en puntos de tiempo deseados mediante micromuestreo capilar en serie (aproximadamente 0,03 ml) usando EDTA como un anticoagulante. Las concentraciones del compuesto en las muestras de plasma y sangre se analizaron usando un método LC-

MS/MS calificado. El análisis in silico de los parámetros farmacocinéticos principales se realizó usando WinNonlin (PhoenixTM, versión 6.1) o un software similar)

4) Estabilidad metabólica en microsomas de hígado humano/de ratón

Procedimiento experimental

El objetivo de este estudio es medir la estabilidad metabólica *in vitro* del (de los) compuesto(s) de prueba en microsomas hepáticos humanos y de ratón y proporciona información cuantitativa sobre la tasa de recambio metabólico (es decir, determinación de la depuración intrínseca aparente de la prueba).

Los elementos de prueba se prepararon a una concentración madre de 10 mM en DMSO. Para la determinación del recambio metabólico, se preparó una solución de trabajo final mediante la adición de 2 µl de solución madre de DMSO de 10 mM para el compuesto de prueba o compuestos de control positivo a 198 µl de acetonitrilo (concentración final de 100 µM).

Las incubaciones se realizaron de la siguiente manera: Primero, se descongelaron microsomas hepáticos en hielo y se preparó una solución maestra que contenía microsomas hepáticos en PBS 100 mM (solución salina regulada con fosfato) a pH 7,4, A continuación, la solución de microsomas hepáticos se añadió a las placas de incubación y se añadió NADPH 10 mM (nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato) (MW: 833,4 g/mol; Roche Diagnostics GmbH, Alemania. Disuelto en regulador de fosfato (100 mmol/l, pH 7,4). La mezcla se mezcló durante 10 segundos y se precalentó en la placa de incubación a 37 °C durante 10 minutos. La reacción metabólica se inició con la adición de 5 µl de la solución de trabajo de 100 µM para el compuesto de prueba o compuestos de control positivo a la placa de incubación (concentración final del artículo de prueba = 1 µM). La mezcla final de reacción

debe contener 1 mM de NADPH, 0,5 mg/ml de proteína de microsomas y 1 µM de compuesto de prueba o compuesto de control positivo en PBS de 100 mM a pH 7,4, El porcentaje de solvente orgánico en la mezcla de incubación es 1 % con DMSO ≤ 0,02 %.

La reacción se inactivó mediante la transferencia de 50 µl de la mezcla incubada en puntos de tiempo seleccionados en la placa de inactivación que contenía 200 µl de metanol frío. Después del muestreo de todos los puntos de tiempo, la placa de inactivación se centrifugó a 4000 rpm durante 40 minutos para precipitar la proteína. Un total de 90 µl del sobrenadante se transfirió a una placa de análisis y se añadió agua H_2O ultra pura en cada pocillo para el análisis de LC/MS/MS. Todas las incubaciones y análisis se realizaron por duplicado.

Análisis de datos

Todos los cálculos se llevaron a cabo usando Microsoft Excel. El valor de la pendiente, k, se determinó por regresión lineal del logaritmo natural del porcentaje restante del fármaco original en comparación con la curva de tiempo de incubación. Los resultados se resumen a continuación en la Tabla 6.

La vida media in vitro ($t_{1/2}$ *in vitro*) se determinó a partir del valor de la pendiente

$$t_{1/2} \textit{ in vitro} = -(0{,}693/k)$$

Conversión del $t_{1/2}$ in vitro (en min) en la depuración intrínseca *in vitro* (CL_{int} *in vitro* en las proteínas µl/min/mg) se realizó usando la siguiente ecuación:

$$in\ vitro\ Cl_{int} = (\frac{0{,}693}{t_{\frac{1}{2}}}) * (\frac{volumen\ de\ incubación\ \ (\mu l)}{cantidad\ de\ proteínas\ (mg)})$$

Tabla 6 - PK de ratón y estabilidad metabólica

Número de ejemplo	Agente de formulación	$T_{1/2}$ in vivo (IV) (h)	Biodisponibilidad (PO) (%)	Cliente LM de humano (µl/min/mg)	Cliente LM de ratón (µl/min/mg)
A	HP-β-CD	6,7	17	19	<7,5
A3	Agua libre de pirógeno	9,0	34	19	<7,5
11	HP-β-CD	NA	NA	14	<7,5

"NA" significa no analizado

5) Protocolo para la actividad farmacodinámica (PD) en xenoinjertos subcutáneos (SC o SC) de células MOLM-14 o OCI-AML3

Agentes de prueba y controles

El Compuesto **A3** se formuló en hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 20 % (HP-β-CD) y se preparó para alcanzar un volumen total de 0,2 ml (10 ml/kg) por dosis para un animal de 20 g. Las dosis se ajustaron por peso corporal individual cada día. Soluciones de trabajo del Compuesto **A3** se prepararon una vez por semana para cada estudio y se almacenaron a temperatura ambiente. El Compuesto **A3** se administró por vía oral (PO), diariamente.

Ensayo

La actividad farmacodinámica in vivo (PD) de los compuestos se evaluó en xenoinjertos subcutáneos (SC) de células MOLM-14 o células OCI-AML3. Se trataron ratones atímicos NMRI (Crl:NMRI-Foxn1nu/-) que portan los tumores MOLM-14 o OCI-

AML3 con 3 dosis diarias de vehículo o compuestos. Las muestras de plasma se recolectaron a las 23 horas después de la dosis del día 2, 0,5 horas después de la dosis final, y 16 horas después de la dosis final y se recolectaron las muestras de tumor 16 horas después de la dosis final. Para examinar los efectos de los compuestos en la expresión de múltiples genes diana de Menina-KMT2A (p. ej., *MEIS1, MEF2C, FLT3*) se usó la tecnología QuantiGene Plex (Thermo Fisher Scientific). Los tumores congelados se homogeneizaron y transfirieron a tubos de matriz de lisado individuales en regulador de lisis y se incubaron durante 30 minutos a 55 °C. Los lisados celulares se mezclaron con sondas de captura específicas de diana, microesferas Luminex y sondas de bloqueo, se transfirieron a la placa de hibridación de ensayo personalizado (Thermo Fisher Scientific) y se incubaron durante 18 a 22 horas a 54 °C. Posteriormente, las placas se transfirieron a una placa de separación magnética y se lavaron para eliminar los materiales no unidos de las microesferas seguido de hibridación secuencial de preamplificadores, amplificadores y sonda de etiqueta y posterior unión de estreptavidina ficoeritrina. Las señales de las microesferas se midieron con un instrumento tridimensional Luminex FlexMap. Para todos los genes no constitutivos la respuesta es igual a los conteos corregidos para la expresión de fondo y relativa. Para cada muestra, cada señal del gen de prueba (sustraído del fondo) se dividió por la señal del gen de normalización (RPL19, RPL28, ATP6 V1A: sustraído del fondo). Las veces de cambio se calcularon dividiendo los valores normalizados para las muestras tratadas mediante los valores normalizados para la muestra tratada con DMSO. Los resultados se resumen a continuación en las Tablas 7 y 8.

Tabla 7 - Nivel de expresión (% relativo al vehículo) de genes seleccionados del Modelo de MOLM-14 SC (valores medios y desviaciones estándar)

Compuesto A3 (mg/kg)	*MEIS1*	*FLT3*	*MEF2C*
0	101,30 ± 15,06	104,80 ± 10,07	103,50 ± 11,02
3	83,49 ± 25,48	78,67 ± 20,74	85,50 ± 22,77
10	62,84 ± 4,06	74,91 ± 8,97	68,04 ± 14,43
30	23,16 ± 2,75	52,61 ± 4,51	27,83 ± 2,17
50	14,40 ± 3,39	36,14 ± 3,50	18,75 ± 2,38
100	10,97 ± 3,21	35,82 ± 1,10	14,18 ± 1,56

Tabla 8 - Nivel de expresión (% relativo al vehículo) de genes seleccionados del modelo OCI-AML3 SC (valores medios y desviaciones estándar).

Compuesto A3 (mg/kg)	*MEIS1*
0	100,30 ± 8,53
3	87,90 ± 39,75
10	48,81 ± 15,30
30	32,66 ± 3,71
50	23,83 ± 1,34
100	16,76 ± 1,92

Las Tablas 7a y 8a muestran valores medios basados en experimentos repetidos en condiciones optimizadas con muestras de tumor frescas.

Tabla 7a-Nivel de expresión (% relativo al vehículo) de genes seleccionados del modelo de MOLM-14 SC (valores medianos y desviaciones estándar).

Compuesto A3 (mg/kg)	*MEIS1*	*FLT3*	*MEF2C*
0	100,0 ± 13,5	100,0 ± 10,1	100,0 ± 11,0

3	83,7 ± 22,8	89,2 ± 20,7	87,7 ± 22,8
10	49,3 ± 5,9	79,8 ± 9,0	64,6 ± 14,4
30	14,7 ± 3,9	54,5 ± 4,5	28,8 ± 2,2
50	4,7 ± 1,1	37,6 ± 3,5	18,8 ± 2,4
100	3,3 ± 1,4	35,4 ± 1,1	13,6 ± 1,6

Tabla 8a - Nivel de expresión (% relativo al vehículo) del gen seleccionado del modelo de OCI-AML3 SC (valores medianos y desviaciones estándar).

Compuesto A3 (mg/kg)	***MEIS1***
0	100,0 ± 11,2
3	71,2 ± 15,1
10	26,5 ± 4,3
30	25,1 ± 11,2
50	8,5 ± 2,2
100	9,4 ± 1,2

6) Estudio de eficacia en el modelo subcutáneo MOLM-14

Agentes de prueba y controles

El Compuesto **A3** se formuló en hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 20 % (HP-β-CD) y se preparó para alcanzar un volumen total de 0,2 ml (10 ml/kg) por dosis para un animal de 20 g. Las dosis se ajustaron por peso corporal individual cada día. Soluciones madre de trabajo del Compuesto **A3** se prepararon una vez por semana para cada estudio y se almacenaron a 25 °C.

Animales

Se usaron ratones atímicos hembra NMRI (MOLM-14 SC) cuando tenían aproximadamente 6 a 8 semanas de edad y pesaban aproximadamente 25 g. Todos los animales pudieron aclimatarse y recuperarse de cualquier estrés relacionado con el envío durante un mínimo de 7 días antes del uso experimental. Se proporcionó agua

esterilizada en autoclave y alimento irradiado a demanda y los animales se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz y oscuridad. Las jaulas, lechos y botellas de agua se esterilizaron en autoclave antes del uso y se cambiaron semanalmente. A continuación se proporcionan detalles adicionales en la Tabla 9.

Tabla 9 - Reactivos de inyección de células y cultivo tisular

DPBS (Solución salina regulada con fosfato de Dulbecco)
Suero bovino fetal inactivado por calor
Medio RPMI 1640
L-glutamina
Gentamicina
Matraz de cultivo T175
Botellas rotatorias

Método del modelo de tumor y cultivo celular

Células humanas AML MOLM-14 se cultivaron a 37 °C, 5 % de CO_2 en el medio de cultivo completo indicado (RPMI 1640 + 10 % HI-FBS + 2 mM L-glutamina + Gentamicina de 50ug/ml). Las células se recolectaron mientras estaban en crecimiento logarítmico y se volvieron a suspender en el medio libre de suero frío (4 °C) Roswell Park Memorial Institute (RPMI)1640.

Cada ratón recibió 5×10^6 células MOLM-14 en Matrigel al 50 % en el flanco derecho, en un volumen total de 0,2 ml usando una jeringa de 1 cc y una aguja de calibre 27.

Diseños de estudio

El Compuesto **A3** se administró por vía oral (PO), diariamente.

El día 0 es el día de la implantación de las células tumorales y el inicio del estudio.

Los ratones que portan tumores SC MOLM-14 se aleatorizaron el Día 16 después de la implantación del tumor y se asignaron a grupos de tratamiento de acuerdo con el volumen tumoral (media de ~130 mm^3; n = 10/grupo). Tratamiento con vehículo o Compuesto **A3** (a 30 y 100 mg/kg) se inició el mismo día, con administración oral diaria durante 21 días. El plasma se recolectó 1, 2, 4, 8 y 23 horas después de la última dosis (n= 4-5/grupo/punto temporal) para el análisis PK (farmacocinética).

Monitoreo de animales

Se midió el volumen de tumor SC para cada animal 2 a 3 veces por semana o más durante todo el estudio.

Cálculos

El volumen tumoral se calculó con la fórmula:

Volumen tumoral (mm^3) = ($D \times d^2/2$); donde 'D' representa el diámetro más grande, y 'd' el diámetro más pequeño del tumor según lo determinado por las mediciones de calibre. Los datos del volumen tumoral se graficaron como el volumen tumoral medio ± SEM.

El % de ΔTGI se definió como la diferencia entre la carga tumoral media del grupo de tratamiento y de control, calculado como % de $\Delta TGI=([(TV_cTVc_0)(TV_tTV_{t0})]/(TV_cTVc_0))\times 100$, donde 'TVc' es la carga tumoral media de un grupo de control dado, 'TVc_0' es la carga tumoral media inicial de un grupo de control dado, 'TV_t' es la carga tumoral media del grupo de tratamiento, y 'TV_{t0}' es la carga tumoral media inicial del grupo de tratamiento. El % TGI se definió como la diferencia entre.

Los volúmenes tumorales medios de los grupos tratados y de control, calculados como:

%TGI=((TV$_c$TV$_t$)/TV$_c$)×100 en donde 'TV$_c$' es el volumen tumoral medio de un grupo de control y 'TV$_t$' es el volumen medio del tumor del grupo de tratamiento. Como se define por los criterios del Instituto nacional del cáncer, ≥ 60 % de TGI se considera biológicamente significativa.

El % de regresión de tumor (TR), cuantificado para reflejar la reducción relacionada con el tratamiento del volumen tumoral en comparación con el valor inicial independiente del grupo de control, se calculó como %TR = (1-media (TV$_{ti}$/TV$_{t0i}$)) x 100 donde "TV$_{ti}$" es la carga tumoral de animales individuales en un grupo de tratamiento, y "TV$_{t0i}$" es la carga tumoral inicial del animal.

Análisis de datos

Los volúmenes tumorales se graficaron usando el software Prism (GraphPad versión 7 u 8). La significación estadística para la mayoría de los estudios se evaluó para los grupos tratados con el Compuesto **A3** en comparación con los controles tratados con vehículo HPβCD el último día del estudio cuando 2/3 o más ratones permanecieron en cada grupo. Las diferencias entre grupos se consideraron significativas cuando p≤0,05.

La significancia estadística para el volumen de tumor del animal se calculó usando el análisis de efectos mixtos lineales (LME) en la versión 3.4.2 del software R (usando la aplicación Shiny desarrollada internamente por Janssen, versión 4.0), con el tratamiento y el tiempo como efectos fijos y el animal como efecto aleatorio. La transformación logarítmica se realizó si las trayectorias de respuesta longitudinal individuales no eran lineales.

La información derivada de este modelo se usó para realizar comparaciones de tratamientos por pares de volúmenes tumorales animales con el grupo de control o entre todos los grupos de tratamiento. Los resultados se muestran en la Figura 2.

7) Efectos cardiovasculares-electrofisiológicos de los compuestos de prueba en los cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes humanas (hSC-CM) sincrónicamente que usan un Ensayo de fluorescencia Ca^{2+} (CTCM humano)

Protocolo

Los compuestos se probaron en las placas de 96 pocillos.

Los compuestos se probaron a 0,1 µM, 0,2 µM, 0,5 µM, 1 µM, 2,5 µM y 5 µM (n = 4 por dosis) sobre los cardiomiocitos Cor.4U® o en los cardiomiocitos 2 iCell®.

Alternativamente, los compuestos se probaron a 0,1 µM, 0,3 µM; 1 µM, 3 µM, 10 µM y 30 µM (n = 4 por dosis) principalmente en los cardiomiocitos iCell®.

Controles positivos y negativos

Dofetilida	a 3 nM
Isoproterenol	a 100 nM
Nimodipino	a 100-300 nM
Cetiricina	a 3 µM.

Control de vehículo: Dimetilsulfóxido (DMSO). Las soluciones del compuesto en DMSO o su solvente (concentración final de 0,1 % de DMSO; n = 8).

Preparación del artículo de prueba y controles

Los compuestos probados se disolvieron en DMSO a 1000 veces las concentraciones previstas. Se preparó una “placa madre” del compuesto, que contenía los compuestos de prueba y controles positivos y negativos a 1000 veces las concentraciones finales. En el día del experimento, estas soluciones madre se diluyeron

con Tyrode (Sigma), se suplementaron con 10 mM de HEPES (Gibco), hasta 2 veces la concentración prevista (en placas de compuesto de fondo redondo). La concentración final de DMSO en las soluciones de prueba y el control del vehículo fue de 0,1 %.

Células

hSC-CM (cardiomiocitos Cor.4U®) se obtuvieron de CDI (Ncardia, Alemania). Las células se colocan previamente en placas y se siembran en placas de 96 pocillos recubiertas con fibronectina a una densidad adecuada para formar una monocapa y se mantienen en cultivo en una incubadora de etapas (37 °C, 5 % de CO_2), de acuerdo con las instrucciones del proveedor de células.

El cardiomiocito derivado de hSC de segunda línea denominado cardiomiocitos 2 iCell® se adquirió de FUJIFILM Cellular Dynamics (EE. UU.). Los experimentos con fármacos de prueba se llevan a cabo de 5 a 7 días después de la colocación en placas de las células sobre la placa para tener una monocapa viva latiendo de cardiomiocitos derivados de hiPSC. La monocapa de microesferas en placas de 96 pocillos se toma normalmente de 2 viales de cardiomiocitos 2 congelados iCell® (≈5 millones de células/vial), que se sembrarán sobre tres placas de 96 pocillos (≈50 K/pocillo).

Antes de iniciar el experimento

Al menos una hora antes del inicio de los experimentos, el medio celular normal se reemplazó con solución Tyrode con colorante de calcio (ver a continuación).

Se disolvió tinte Cal 520 (AAT Bioquest) en 11 ml de solución Tyrode suplementada con HEPES 10 mM y se calentó hasta 37 °C antes de agregarla a las células.

Se retiró 35 µl de medio de cultivo celular de cada pocillo y se reemplazó con 35 µl de solución de tinte Cal 520 precalentada y la placa celular se incubó durante 45 min a 37 °C/5 % de CO_2. Las células se incubaron durante 5 min a 37 °C.

Experimento

La actividad eléctrica espontánea se registra, usando la señalización de tinte de fluorescencia de calcio Cal520™ (AAT Bioquest). Este tinte integra la actividad total de calcio intracelular en todo el pocillo. Una botella de tinte Cal520 (50 µg, pM: 1103/mol) se disuelve con 50 µl de DMSO como una solución madre de 0,9 mM. Se añadieron 50 µl de la solución madre del tinte a 10 ml de solución Tryodes para tener una concentración de tinte de 4,5 µM. Posteriormente, se añadieron 35 µl de esta solución de tinte a cada pocillo, para tener una concentración de tinte final de 1,58 µM. El protocolo de tinte actual en este ensayo de CTCM humano se estableció recientemente (Ivan Koplfrasco et al., Journal of Pharmacological and toxicological methods 2018, 91: 80-86; Lu et al., Tox Sci 2019. 170 (2): 345-356).

Las señales fluorescentes (morfología del tránsito de Ca^{2+}) se midió usando el Sistema de detección de fármaco funcional (FDSS/µCell; Hamamatsu, Japón) y los registros se analizaron posteriormente fuera de línea usando un software apropiado, p. ej., Notocord.

La placa celular se cargó en el FDSS/µCell para una ejecución de prueba; Los tránsitos de Ca^{2+} se midieron durante 4 minutos para verificar el latido sincrónico de los cardiomiocitos en cada pocillo. Todos los 96 pocillos se midieron simultáneamente (intervalo de muestreo: 0,06 s, tiempo de exposición corto: 10 ms; longitud de onda de excitación 480 nm; longitud de onda de emisión 540 nm; DSS/µCell calentada a 37 °C). Cuando todas mostraron latido sincrónico, la placa de 96 pocillos se midió repetidamente durante 3 veces (para verificar el latido sincrónico en todos los 96

pocillos al inicio, los pocillos que no cumplieron con los criterios preestablecidos se excluyeron del estudio y no se trataron con el compuesto):

T = 0: período de control (-5 a -1 min) + adición de compuesto, seguido de 3 min.

T = 30: medido de 29 a 34 min después de la adición del compuesto

Durante la etapa de adición del compuesto, se pipetearon 100 µl de las respectivas soluciones de prueba de doble concentración en cada pocillo simultáneamente.

Los datos se analizaron fuera de línea usando un software apropiado, p. ej., Notocord-Hem (versión 4.3).

Se midieron los siguientes parámetros de la morfología transitoria de Ca^{2+}:

- velocidad de latido (BR)
- amplitud del tránsito de Ca^{2+} (Amp),
- CTD_{90}: Duración transitoria de Ca^{2+} al 90 % (tiempo hasta el 90 % del valor de base inicial).

La presencia de diversas actividades '*similares a arritmia*' también se observaron durante los períodos experimentales. Estos incluyeron:

- Eventos '*similares a después de despolarización temprana*' (similar a EAD) eventos (definidos como 'un pico extra pequeño de la forma de onda transitoria después del pico inicial del tránsito'),
- Eventos '*similares a taquicardia ventricular*' (similar a VT) (definidos como una velocidad de latidos muy rápida) o
- Eventos '*similares a fibrilación ventricular* (similar a VF) (definidos como ''pequeña amplitud'', velocidad rápida de formas de onda de Ca^{2+} con irregularidades y potenciales tránsitos no medibles)
- '*cese de latido*' de las células (sin tránsitos de Ca^{2+} observados).

Si los cambios inducidos por el compuesto en la señal transitoria de calcio no pudieron analizarse por el software, entonces estas señales se identificaron como BQL (por debajo de nivel de análisis de calidad).

Análisis de datos

Los datos, medidos a partir de FDSS-µCell, fueron copiados para el análisis fuera de línea y se analizaron y cargaron en SPEC-II (nuestro sistema de administración operativo) para un análisis adicional. Los valores de las variables antes y después de la administración del compuesto se recolectaron y transfirieron a un libro de trabajo de Excel.

Todos los valores (unidades reales y cambios porcentuales de los valores de referencia) se expresan como mediana (mínimo y máximo). Los cambios en comparación con los valores de referencia correspondientes (en unidades reales) observados en el grupo compuesto se compararon con aquellos en el grupo de control de solvente usando la prueba de Wilcoxon-Man-Whitney. Se realizaron pruebas de dos colas con corrección de Bonferroni para el ajuste de multiplicidad. Dado que hay 10 grupos de tratamiento cada uno en comparación con el grupo de solvente, se consideró que el nivel alfa de 0,05/10 (0,005) refleja una diferencia estadísticamente significativa del grupo solvente. Todos los análisis estadísticos se realizaron usando el software adecuado, p. ej., el software R versión 3.5.2.

Control de calidad de hiPSC-CMC en la placa:

Las placas se rechazaron si no cumplieron con los siguientes criterios:

- latido regular estable
- Amplitud > 500 unidades relativas
- Velocidad de latidos entre 25 y 80 latidos por minuto
- CTD_{90} entre 300 y 800 ms.

En el presente estudio, las hiPSC-CMC en las placas cumplieron con los criterios anteriores.

Estos parámetros combinados con incidencia de arritmia o cese de latidos se usaron para calcular el nivel potencial de riesgo usando un método de puntuación ponderada (en base a Kopljar et al., Stem Cell Reports 2018, 11, 1365-1377). Esta puntuación de peligro se calcula por concentración mediante la adición de puntos ponderados basado en los intervalos de tolerancia (TI) en los cambios de CTD_{90}, la velocidad de latidos y la amplitud ($\Delta\Delta$ %) e incidencia de detención de latidos y después de la despolarización temprana (EAD). En consecuencia, para cada concentración se generará uno de cuatro niveles diferentes de peligro. Esto se realizará después de 30 minutos de incubación con compuesto. Los niveles de peligro son:

Sin peligro: dentro de los niveles de efecto del vehículo o cambios no relevantes pequeños.

Peligro bajo: efecto relevante pero potencialmente bajo riesgo para cargas cardíacas.

Peligros alto: riesgo relativo alto para cargas cardíacas.

Peligros muy altos: riesgo muy alto debido a eventos similares a los arrítmicos (EAD).

Los resultados de la '*Puntuación de peligros'* proporcionan una identificación para los efectos potenciales inducidos por el fármaco cardíaco agudo en el equivalente de fármaco libre (*dado que no se agregan proteínas plasmáticas a los pocillos*). La evaluación de la identificación de peligros se realiza usando un "libro de referencia de puntuación" denominado CTCM_Scoring_versión 1 (Kopljar et al., Stem Cell Reports 2018, 11: 1365-1377), y los niveles se indican de acuerdo con el siguiente esquema de color de la Tabla 10.

Tabla 10 – Esquemas de color de la leyenda de identificación peligrosa

Verde	Sin preocupación
Amarillo	Baja preocupación
Rojo	Alta preocupación
Negra	Muy alta preocupación debido a eventos arrítmicos

Clasificación de un compuesto de prueba de acuerdo con la gravedad de la puntuación de peligro en el ensayo de tránsito de Ca^{2+} medido en HPSc-CMs como se enumera anteriormente en diferentes colores y en la tabla asociada.

RESULTADOS

Uso de cardiomiocitos 2 iCell® como línea celular

Controles positivos y negativos: Todos los controles positivo y negativo tenían efectos farmacológicos esperados en este ensayo. Los resultados se resumen a continuación en las Tablas 11 y 12.

Tabla 11-Puntuación de peligro para el Compuesto A3

Compuesto	Color a 0,1 µM	Color a 0,2 µM	Color a 0,5 µM	Color a 1 µM	Color a 2,5 µM	Color a 5 µM
A3	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde

Tabla 12 - Puntuación de peligro para los Compu1estos A1 y 11

Compuesto	Color a 0,1 µM	Color a 0,3 µM	Color a 1 µM	Color a 3 µM	Color a 10 µM	Color a 30 µM
A1	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Amarillo

11	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde

Para el Compuesto **A1**: con una dosis efectiva en modelos de xenoinjerto de ratón de 30 mg/kg, se calcularía la concentración humana CTCM vs. $C_{máx.}$ de la siguiente manera:

Margen CTCM humano 10 µM vs. Cmáx. libre > 16 (ratón, humano)

Margen CTCM humano 30 µM vs. Cmáx. libre > 45 (ratón, humano).

8) Efecto en la corriente I_{Kr} de potasio de la membrana en líneas celulares transfectadas con hERG

Protocolo 1:

Abreviaturas	
CHO	Línea celular de ovario de hámster chino
DMSO	Dimetilsulfóxido
hERG	gen relacionado al *eter-à-go-go* humano
I_{Kr}	corriente K+ del rectificador retardado de activación rápida

Métodos

Se realizaron experimentos usando células CHO que expresan de manera estable el canal de potasio hERG. Las células se cultivaron a 37 °C y 5 % de CO_2 en matraces de cultivo en el medio F12 de Ham suplementado con suero fetal de ternero inactivado por calor al 10 %, higromicina B (100 µg/ml) y geneticina (100 µg/ml). Para su uso en el sistema automatizado de fijación en parche de membrana QPatch (Sophion) se recolectaron las células para obtener suspensión celular de células individuales.

Soluciones: La solución de baño contenía (en mM) 145 NaCl, 4 KCl, 10 glucosa, 10 HEPES ((4-(2-hidroxietil) -1-piperazinaetanosulfónico), 2 $CaCl_2$ y 1 $MgCl_2$ (pH 7,4 con NaOH). La solución de pipeta contenía (en mM) 120 KCl, 10 EGTA (etileno glicol-

bis(2-aminoetiléter)-*N*,*N*,*N*',*N*'-ácido tetraacético), 10 HEPES, 5,374 $CaCl_2$ y 1,75 $MgCl_2$ (pH 7,2 con KOH).

Los experimentos de fijación en parche de membrana se realizaron en el modo de abrazadera de voltaje y se registraron las corrientes de células completas con un ensayo de fijación en parche de membrana automatizado usando el sistema QPatch (Sophion). Las señales actuales se amplificaron y se digitalizaron, almacenaron y analizaron usando el software de ensayo QPatch.

El potencial de retención fue -80 mV. La corriente hERG (K^+ - corriente externa selectiva) se determinó como la corriente de cola máxima a -40 mV después de una despolarización de 2 segundos a +60 mV. La velocidad de ciclos de pulso fue 15 s. Un pulso corto (90 ms) a -40 mV sirvió como etapa inicial para calcular la amplitud de corriente de cola. Después de establecer la configuración de células completas y un período de estabilidad, se aplicó el control de solvente (DMSO al 0,3 %) durante 5 minutos seguido de la sustancia de prueba por cuatro concentraciones en aumento de 33 x 10^{-7} M, 3 x 10^{-6} M, 10^{-5} M y 3 x 10^{-5} M. Cada concentración de la sustancia de prueba se aplicó dos veces. El efecto de cada concentración se determinó después de 5 min como una corriente promedio de 3 pulsos de voltaje secuencial. Para determinar la extensión del bloque, se comparó la corriente residual con el tratamiento previo con vehículo.

Las relaciones de concentración/respuesta se calcularon mediante ajustes de mínimos cuadrados no lineales para los puntos de datos individuales. La concentración inhibitoria máxima media (IC50) se calculó mediante la rutina de ajuste.

Protocolo 2:

Células

El compuesto, el control de vehículo y el control positivo se probaron en células HEK293 transfectadas con hERG. Se usó una línea celular de riñón embrionario humano (HEK293) con una transfección estable de hERG (Zhou Z et al. Biophysical Journal 1998. 74, 230-241; McDonald T.V.et al, Nature 1997. 388, 289-292) (Universidad de Wisconsin, Madison, Estados Unidos). Las células se mantuvieron en cultivo en MEM (medio esencial mínimo, Gibco) que se suplementó con (cantidades indicadas añadidas a 500 ml MEM): 5 ml de L-glutamina-penicilina-estreptomicina (Sigma), 50 ml de suero bovino fetal (Bio-Whittaker), 5 ml de aminoácidos no esenciales 100x (Gibco), 5 ml de piruvato sódico 100 mM (Gibco) y 4 ml de geneticina 50 mg/ml (Gibco) usando matraces T175. Las células se incubaron a 37 °C en atmósfera de 5 % de CO_2 (en aire).

Recolección de células para el ensayo

Las células se recolectaron como se describe a continuación usando accumax™ (Sigma) como el reactivo disociador. Después, las células se resuspendieron en una mezcla de DMEM/F12 al 33 % (mezcla de medio Eagle modificado por Dulbecco/mezcla de nutrientes F-12-Sigma)/solución fisiológica extracelular al 67 %.

Los matraces se lavaron dos veces cuidadosamente con ~5-10 ml de solución salina regulada con fosfato (PBS) (Gibco™) que contenía 2 mM de EDTA (ácido etilendiaminatetraacético) (Sigma). Las células se disociaron usando ~3 ml de accumax ™ (solución de desprendimiento de células) y se incubaron durante ~5 a 10 min. a 37 °C. Se añadió solución fisiológica externa fría (2-5 ml) y los matraces se incubaron a ~4 °C durante 5-10 min. Después, la suspensión celular en cada matraz se disoció

suavemente con una pipeta de 5 ml. La suspensión celular se transfirió a una placa petri de baja unión (~10 mm de diámetro). Cada matraz se lavó con ~5 ml adicional de solución fisiológica externa fría y esta solución también se añadió a la placa petri. Después, la placa petri se incubó durante otros 5 a 10 minutos a ~4 °C. Después de otra disociación suave de la suspensión celular en la placa de petri, las células se transfirieron a un depósito mantenido en un agitador orbital a 200 rpm a 16 °C. Antes de realizar experimentos, las células se recuperaron durante ~20 min.

Compuestos

Se usó una solución 10 mM del compuesto y se colocó en una placa de 384 pocillos. Las alícuotas de las soluciones madre se diluyen con la solución de registro usando un manejo de líquido automatizado (Biomek FXP; concentración final de DMSO 0,03 a 0,3 %). Se usó un rango estándar de concentraciones de detección que variaban de 1 µM a 30 µM.

Se incluyó un control positivo (E-4031) dentro de cada ejecución para evaluar la sensibilidad del ensayo. La Tabla 13 resume las soluciones externas e intracelulares usadas en los experimentos. En la Tabla 13, la composición de las soluciones reguladoras intracelulares y externas se muestra en [mM] y "NMDG" significa N-metil-D-glucamina.

Tabla 13 - Soluciones externas e intracelulares

Solución intracelular		Solución fisiológica extracelular/Solución de llenado pequeño		Solución mejoradora de sellado		Solución de registro	
KCl	10	NaCl	140	NMDG	60	NMDG	60
KF	110	KCl	4	NaCl	80	NaCl	80
NaCl	10	Glucosa	5	KCl	4	KCl	4
HEPES	10	HEPES	10	$CaCl_2$	10	$CaCl_2$	2
EGTA	10	$CaCl_2$	2	$MgCl_2$	1	$MgCl_2$	1

pH 7,2 (KOH)	

$MgCl_2$	1
pH 7,4 (NaOH)	

Glucosa	5
HEPES	10
pH 7,4 (HCL)	

Glucosa	5
HEPES	10
pH 7,4 (HCL)	

Diseño de estudio

La técnica fijación en parche de membrana de células completas en células transfectadas permite el estudio de canales iónicos sin interferencia o interferencia limitada de otros canales iónicos. Los efectos de los compuestos en la corriente hERG se estudiaron con un sistema de fijación en parche de membrana automatizado planar, SyncroPatch 384PE (Obergrussberger et al, Journal of Laboratory Automation 2016, *21 (6)*, 779-793). Todas las células se registraron en el modo de célula completa de la técnica de fijación en parche de membrana. El módulo se incorpora en un sistema de robot de pipeteo de manipulación de líquido, Biomek FXP, para la aplicación de células y compuestos, control de vehículo y control positivo.

Las diferentes concentraciones de los compuestos se aplicaron en dos concentraciones crecientes acumulativamente para los compuestos (1 µM y 10 µM, y 3 µM y 30 µM, respectivamente). La corriente de hERG se determinó como la corriente de cola máxima a -30 mV y se informó la inhibición porcentual tras la adición del compuesto o vehículo y control positivo.

Después de que las células se captan en los orificios individuales de los restos mínimos de registro usando la solución de llenado de restos mínimos, el sello se aumenta con la solución mejoradora del sello ([Ca^{2+}] aumentada; después, las células se lavaron dos veces con una solución de registro antes de usar un protocolo de presión para ir al modo de célula completa.

Después de lograr el modo de célula completa, se administró pulsos de prueba durante ~10 minutos para cuantificar la corriente de hERG en condiciones de control. Durante este período de control, la solución de control de vehículo (solución de registro que contiene 0,03 % de DMSO) se añadió tres veces en los pocillos individuales. Mientras se continúa el protocolo de pulso, se añadió concentraciones crecientes acumulativamente del control de vehículo, compuesto o control positivo. El efecto del vehículo, compuesto y control positivo se midió después de 5 minutos de aplicación del fármaco. Se probaron dos concentraciones del compuesto por célula.

El uso de las soluciones internas y de registro dará como resultado un potencial de unión líquido de ~10 mV y el paso de voltaje del comando tendrá esto en cuenta.

Mediciones electrofisiológicas La corriente de membrana de las células se midió en potenciales de membrana distintos con la técnica de fijación en parche de membrana por medio de un sistema de fijación en parche de membrana automatizado. El potencial de retención es -70 mV. La corriente hERG (K^+ -corriente externa selectiva) se determinó como la corriente de cola máxima a -30 mV después de una despolarización de 2 segundos a 70 mV (refs. 1, 4). La velocidad de ciclo de pulso fue de 15 s.

Análisis de datos

La corriente de hERG corregida por fuga (K^+ -corriente externa selectiva) se determinó como la corriente de cola máxima a -30 mV después de una despolarización de 2 segundos hasta +70 mV medida entre 2336,3 ms y 3083,6 ms. La mediana de tres amplitudes de corriente se tomó al final del período de control y al final de cada adición del compuesto, el vehículo y el control positivo para calcular el porcentaje de inhibición.

Los parámetros de QC se establecieron en el software SyncroPatch 384PE PatchControl384 para excluir automáticamente los pocillos del análisis si los valores caen fuera del rango. Los criterios de QC dependen del tipo de placa de registro (residuo mínimo). Típicamente, se usó un residuo mínimo de 4 x (orificio de tamaño medio) para registrar las células HEK293 transfectadas con hERG. Los criterios de QC 4-6 se establecieron antes de la primera adición del compuesto; Los criterios de QC 4 y 5 también se establecieron al final de cada adición de compuesto.

Criterios de QC y rangos aceptables:

1. Verificación del tablero: -500 pA - 500 pA
2. Resistencia al sello de contacto: -100 kOhm - 10 MOhm
3. Compensación potencial de unión 0-100 mV
4. Rsello ≥ 100 MOhm
5. Rserie: entre 1-25 MOhm
6. Corriente de cola de hERG ≥ 0,2 nA antes de la adición del compuesto

Cada compuesto se replicó en la misma placa en al menos 5 pocillos. La inhibición porcentual de al menos 2-3 réplicas por concentración se informará como mediana. Los resultados se resumen a continuación en las Tablas 14 y 15 para el Protocolo 1 y el Protocolo 2, respectivamente.

Tabla 14 - IC_{50} de hERG (μM) del Protocolo 1

Número del compuesto	hERG- IC_{50} (μM)
A	>30,2

Tabla 15 -I C_{50} de hERG (µM) del Protocolo 2

Ejemplo número	IC_{50} de hERG µM
11	>30,2

9) Estudio de eficacia en el modelo OCI-AML3 diseminado

Agentes de prueba y controles

El Compuesto **A3** se formuló en hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 20 % (HP-β-CD) y se preparó para alcanzar un volumen total de 0,2 ml (10 ml/kg) por dosis para un animal de 20 g. Las dosis se ajustaron por peso corporal individual cada día. Soluciones madre de trabajo del Compuesto **A3** se prepararon una vez por semana para cada estudio y se almacenaron a 25 °C.

Animales

Se usaron ratones beige SCID hembra (CB17.Cg-PrkdcscidLystbg-J/Crl/-) cuando tenían aproximadamente 6 a 8 semanas de edad y pesaban aproximadamente 25 g. Todos los animales pudieron aclimatarse y recuperarse de cualquier estrés relacionado con el envío durante un mínimo de 7 días antes del uso experimental. Se proporcionó agua esterilizada en autoclave y alimento irradiado a demanda y los animales se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz y oscuridad. Las jaulas, lechos y botellas de agua se esterilizaron en autoclave antes del uso y se cambiaron semanalmente. El cultivo de tejidos y los reactivos de inyección celular se resumen a continuación en la Tabla 16.

Tabla 16 - Reactivos de inyección de células y cultivo tisular

DPBS (Solución salina regulada con fosfato de Dulbecco)
Suero bovino fetal inactivado por calor
Medio MEM alfa
L-glutamina
Gentamicina
Matraz de cultivo T175
Botellas rotatorias

Método del modelo de tumor y cultivo celular

La línea celular de AML humana OCI-AML3 se cultivó a 37 °C, 5 % de CO_2 en los medios de cultivo completos indicados (MEM Alpha + 20 % HI-FBS (suero bovino fetal inactivado por calor) + 2 mM de L-glutamina + 50 ug/ml de gentamicina). Las células se recolectaron mientras estaban en crecimiento logarítmico y se volvieron a suspender en MEM frío (4 °C) (medio esencial mínimo) alfa en medio libre de suero.

Para el modelo OCI-AML3 diseminado, cada ratón recibió 5 x 10^5 células mediante inyección IV en un volumen total de 0,2 ml usando una aguja de calibre 26.

Diseños de estudio

El Compuesto **A3** se administró por vía oral (PO), diariamente.

El día 0 es el día de la implantación de las células tumorales y el inicio del estudio.

En el estudio de eficacia, los ratones que portan tumores de xenoinjerto de OCI-AML3 IV se asignaron aleatoriamente a los grupos de tratamiento 3 días después del injerto de células tumorales. Tratamiento con vehículo o Compuesto **A3** (a 30, 50, 100 mg/kg) se inició el mismo día, con administración diaria durante 28 días.

Monitoreo de animales

Los animales se monitorearon diariamente para detectar signos clínicos relacionados con la toxicidad del compuesto o la carga tumoral (es decir, parálisis de la extremidad posterior, letargo, etc.).

Cálculos

Para la evaluación de la supervivencia, los resultados se representaron como el porcentaje de supervivencia contra los días después del implante tumoral. Se utilizaron signos clínicos negativos y/o ≥20 % de pérdida de peso corporal como un criterio de valoración sustituto para la muerte. La supervivencia mediana se determinó usando el análisis de supervivencia de Kaplan Meier. El porcentaje de aumento de la esperanza de vida (ILS) se calculó como: ((día de supervivencia mediana del grupo tratado - día de supervivencia mediana del grupo de control) / día de supervivencia mediana del grupo de control) × 100. Los animales que no alcanzaron el criterio valoración sustituto debido a signos clínicos adversos (tales como tumores ulcerados, pérdida de peso corporal, etc.) o muerte no relacionada con el tratamiento, fueron censurados para la evaluación de supervivencia. Como se define por el criterio de NCI, ≥ 25 % de ILS se considera biológicamente significativa. (Johnson JI et al. Br J Cancer. 2001. 84(10), 1424-1431).

Análisis de datos

Los datos de supervivencia y peso corporal se representaron gráficamente con el uso de Prism (versión 7). Se evaluó la significación estadística para los pesos corporales como se describió anteriormente. La significación estadística se evaluó para los gráficos de supervivencia de Kaplan-Meier que comparan el grupo de tratamiento

terapéutico frente al control adecuado tratado con vehículo usando la prueba de rango logarítmico (Mantel-Cox) en el software R versión 3.4.2. Las diferencias entre grupos se consideraron significativas cuando el valor p fue ≤0,05.

Supervivencia

La curva de supervivencia de Kaplan-Meier se muestra en la **Figura 3**. Los ratones que portan tumores OCI-AML3 establecidos se dosificaron por vía oral con el Compuesto **A3** a 30, 50, 100 mg/kg en una formulación HP-β-CD al 20 % durante un total de 28 días (n= 9-10/grupo). Para los grupos tratados con el Compuesto **A3**, los días de supervivencia mediana se alcanzó en los siguientes días durante 30 mg/kg el día 75,5, para 50 mg/kg en el día 58,5 y para 100 mg/kg el día 75, en comparación con una supervivencia mediana de 38,5 días para el grupo de control tratado con el vehículo. El tratamiento con el Compuesto **A3** resultó en una esperanza de vida incrementada estadísticamente significativa de ratones que portan el tumor OCI-AML3 de 96,1 %, 51,9 % y 94,8 % (en los niveles de dosis de 30, 50 y 100 mg/kg) en comparación con la de los ratones de control (p≤0,001). Este fue un ILS biológicamente significativo según el umbral de los criterios de NCI de ≥25 % de ILS (Johnson JI et al. Br J Cancer. 2001. 84(10), 1424-1431).

10) Eficacia del inhibidor de Menina-MLL en combinación con venetoclax y, opcionalmente, azacitidina, en el modelo de OCI-AML3 (NPM1c) IV en ratones NSG

También se usó el modelo de OCI-AML3 diseminado descrito anteriormente para examinar la eficacia del inhibidor de menina-MLL (formulado como se describió anteriormente) en combinación con venetoclax (formulado en polietilenglicol [PEG] -400/Phosal50/dimetil sulfóxido [DMSO]) y opcionalmente azacitidina (formulada en

DMSO al 10 %), con las siguientes diferencias: (i) en lugar de SCID beige hembra, se utilizaron NSG (diabéticos no obesos [NOD] scid gamma o NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg$^{tm1Wjl/}$SzJ), (ii) en lugar de 5x10^5 células, cada ratón recibió una inyección de 1x10^6 células, (iii) en lugar de 3 días, el tratamiento con el(los) compuesto(s) se inició 5 días después de la inyección celular, y (iv) en lugar de un volumen total de 0,2 ml (10 ml/kg) por dosis, el(los) compuesto(s) se prepararon para alcanzar un volumen de 8 ml/kg del Compuesto **A1** se administraron por la mañana y venetoclax o azacitidina se administraron por la tarde, con aproximadamente 6-8 horas de diferencia. El tratamiento de cada grupo usando compuestos en este estudio de eficacia se resume en la Tabla 17.

Tabla 17 - Tratamiento de tumores OCI-AML3 en ratones

GRUPO	TRATAMIENTO (n=10)	DOSIS	VÍA	PROGRAMA
1	Vehículos	8 ml/kg	ip/po/po	QD x 7/QD x 28/QD x 28
2	Azacitidina	2 mg/kg	ip	QD x 7
3	Venetoclax	100 mg/kg	po	QD x 28
4	Compuesto **A1**	30 mg/kg	po	QD x 28
5	Azacitidina Venetoclax	2 mg/kg 100 mg/kg	ip/po	QD x 7/QD x 28
6	Venetoclax +Compuesto **A1**	100 mg/kg 30 mg/kg	po/po/po	QD x 28/QD x 28
7	Azacitidina Venetoclax +Compuesto **A1**	2 mg/kg 100 mg/kg 30 mg/kg	ip/po/po	QD x 7/QD x 28/QD x 28

La curva de supervivencia de Kaplan-Meier se muestra en **Figura 4A**. El impacto en la esperanza de vida de tratar ratones que portan tumores OCI-AML3 establecidos durante 4 semanas se resume en la Tabla 18,

Tabla 18 - Impacto en la esperanza de vida después del tratamiento de los tumores OCI-AML3 en ratones

TRATAMIENTO	% de ILS
Azacitidina	18
Venetoclax	0 (ns)
Compuesto **A1**	33
Azacitidina Venetoclax	14
Venetoclax +Compuesto **A1**	33
Azacitidina Venetoclax +Compuesto **A1**	35*

p<0,05 en comparación con los ratones de control tratados con el vehículo excepto donde se indique como no significativo (ns). *p≤0,05 en comparación con monoterapias con Aza y Ven, y doblete de combinación Aza+Ven.

Como se refleja en la Tabla 18, el tratamiento de ratones con el Compuesto **A1** en combinación con venetoclax o venetoclax más azacitidina resultó en una esperanza de vida incrementada estadísticamente significativa (ILS) de ratones con OCI-AML3 que portaban tumores en comparación con la de los ratones tratados con control de vehículo o con azacitidina o venetoclax solo o la combinación doblete de ventetoclax más azacitidina. En particular, no hay antagonismo con la combinación triplete (Compuesto **A1** más venetoclax y azacitidina) o dobletes (venetoclax más azacitidina o Compuesto **A1**) y la eficacia parece impulsada únicamente por el Compuesto A1.

11) Eficacia del inhibidor de Menina-MLL en combinación con venetoclax y opcionalmente, azacitidina, en el modelo MOLM-13 (KMT2A-r) IV en ratones NSG

Se adoptó un enfoque similar al modelo de OCI-AML3 diseminado descrito en la presente descripción para examinar la eficacia del inhibidor de menina-MLL en

combinación con venetoclax y opcionalmente azacitidina, usando las células MOLM-13 en lugar de las células OCI-AML3.

Método del modelo de tumor y cultivo celular

La línea celular de AML humana MOLM-13 se cultivó a 37 °C, 5 % de CO2 en el medio de cultivo completo indicado (RPMI, Roswell Park Memorial Institute [RPMI] 1640 + 10 % HI FBS + 2 mM L-glutamina + 50 µg/ml de gentamicina). Las células se recolectaron mientras estaban en crecimiento logarítmico y se volvieron a suspender en medio RPMI 1640 libre de suero frío (4 °C). Cada ratón recibió una inyección de 1 x 10^5 células MOLM-13, y todos los demás parámetros se realizaron como se describe para el experimento (10).

El tratamiento de cada grupo usando compuestos en este estudio de eficacia se resume en la Tabla 19.

Tabla 19 - Tratamiento de tumores MOLM-13 en ratones

GRUPO	TRATAMIENTO (n=10)	DOSIS	VÍA	PROGRAMA
1	Vehículos	8 ml/kg	ip/po/po	QD x 7/QD x 28/QD x 28
2	Azacitidina	2 mg/kg	ip	QD x 7
3	Venetoclax	100 mg/kg	po	QD x 28
4	Compuesto **A1**	10 mg/kg	po	QD x 28
5	Azacitidina Venetoclax	2 mg/kg 100 mg/kg	ip/po	QD x 7/QD x 28
6	Venetoclax +Compuesto **A1**	100 mg/kg 10 mg/kg	po/po	QD x 28/QD x 28
7	Azacitidina Venetoclax +Compuesto **A1**	2 mg/kg 100 mg/kg 10 mg/kg	ip/po/po	QD x 7/QD x 28/QD x 28

La curva de supervivencia de Kaplan-Meier se muestra en **Figura 4B**. El impacto en la esperanza de vida de tratar ratones que portan tumores MOLM-13 establecidos durante 4 semanas se resume en la Tabla 20.

Tabla 20 - Impacto en la esperanza de vida después del tratamiento de tumores MOLM-13 en ratones

TRATAMIENTO	% de ILS
Azacitidina	35
Venetoclax	6
Compuesto **A1**	35*
Azacitidina Venetoclax	53*
Venetoclax +Compuesto **A1**	256**
Azacitidina Venetoclax +Compuesto **A1**	277**

p<0,05 en comparación con los ratones de control tratados con el vehículo excepto donde se indique como no significativo (ns). *p≤0,05 en comparación con monoterapias con Aza y Ven. **p≤0,05 en comparación con el Compuesto **A1**, monoterapias Ara, y Ven, y doblete de combinación Ara+Ven.

Como se refleja en la Tabla 20, el tratamiento de ratones con el Compuesto **A1** en combinación con venetoclax o venetoclax más azacitidina resultó en una esperanza de vida incrementada estadísticamente significativa (ILS) de ratones que portan el tumor MOLM-13 en comparación con la de ratones tratados con venetoclax solo o la combinación doblete de ventetoclax más azacitidina.

(12) Protocolo de proliferación in vitro

(A) Inhibidor de menina-MLL en combinación con Venetoclax y opcionalmente, azacitidina

El efecto del Compuesto **A3** en combinación con venetoclax, o en combinación con venetoclax y azacitidina, se determinó en ensayos de proliferación usando la línea celular MOLM-13 (*KMT2A-r*). Las células MOLM-13 se sembraron a 500 células/pocillo en placas de 96 pocillos y se expusieron al fármaco indicado solo o en combinación a la concentración especificada detallada en la **Tabla 21A** y **Tabla 21B**. En particular, para la combinación del Compuesto **A3** con venetoclax (sin azacitidina) un rango de concentración del Compuesto **A3** (una dilución en serie de 7 puntos, 4 veces a partir de una concentración inicial de 1 µ M) se combinó con venetoclax (una dilución en serie de 6 puntos, 5 veces a partir de una concentración inicial de 1 µM). Para la combinación del Compuesto **A3** con venetoclax y azacitidina, un rango de concentración del Compuesto **A3** (una dilución en serie de 6 puntos, 4 veces a partir de una concentración inicial de 1 µ M) se combinó con la combinación de azacitidina (una dilución en serie de 7 puntos, 5 veces a partir de una concentración inicial de 25 µM) y venetoclax (una dilución en serie de 7 puntos, 5 veces a partir de una concentración inicial de 1 µM) en una relación de 25:1. El Compuesto **A3** y azacitidina (cuando se añade) se trataron el día 0 y se añadió venetoclax el día 4, Las células MOLM-13 se incubaron a 37 °C, 5 % de CO_2 con la concentración de combinación de fármaco indicada durante 8 días (Compuesto **A3** y azacitidina) y durante 4 días (venetoclax) por cuadruplicado.

Se monitoreó el crecimiento de tipo esferoide en tiempo real mediante formación de imágenes de células vivas no invasivas usando el objetivo 4× del sistema de formación de imágenes de células vivas Incucyte ZOOM (Essen BioScience), y adquiriendo imágenes el día 8, El porcentaje de confluencia, como medida del tamaño de esferoide, se determinó

usando una herramienta de análisis integrada que es la parte del software IncuCyte ZOOM "IncuCyte OOOM 2016B" (Essen BioScience). El contenido de DMSO se normalizó a 0,3 % y el porcentaje de confluencia desde el pocillo DMSO se usó como respuesta inicial.

Los efectos de combinación potenciales se evaluaron el día 8 y se analizaron para sinergia usando un modelo de Loewe Generalizado Bioquímicamente Intuitivo a base de R (BIGL) implementado con un modelo nulo de agente único (HSA) más alto (Van der Borght 2017). Los datos de 2 experimentos independientes se agruparon y analizaron.

Resultados

La combinación de doblete del Compuesto **A3** con venetoclax condujo a un aumento significativo de la inhibición de la proliferación celular en comparación con el Compuesto **A3** o monoterapia con venetoclax (ver la **Figura 5A**). Se observaron fuertes efectos sinérgicos en un rango de concentraciones en células MOLM-13 como se refleja en el gráfico de contorno (**Figura 5A**) y se detallan a continuación en la **Tabla 21A** donde el tamaño del efecto se representa como la diferencia entre el resultado observado y el resultado esperado de los tratamientos de combinación con el intervalo de confianza de 95 % mostrado entre paréntesis.

La combinación de triplete del Compuesto **A3** con venetoclax y azacitidina condujo a una inhibición significativamente aumentada de la proliferación celular en comparación con la monoterapia de Compuesto **A3** o la combinación de doblete de venetoclax y azacitidina (ver la **Figura 5B**). Se observaron fuertes efectos sinérgicos en un rango de concentraciones en células MOLM-13 como se refleja en el gráfico de contorno (**Figura 5B**) y se detallan a continuación en la **Tabla 21B** donde el tamaño del efecto se representa

como la diferencia entre el resultado observado y el resultado esperado de los tratamientos de combinación con el intervalo de confianza de 95 % mostrado entre paréntesis.

Tabla 21A – Efecto del Compuesto A3 en combinación con Venetoclax en la proliferación de células MOLM-13.

Compuesto A3 (µM) \ Venetoclax (µM)	0,0003	0,0016	0,008	0,04	0,2	1
1	0,03 (-0,02, 0,07)	-0,01 (-0,05, 0,04)	-0,00 (-0,04, 0,04)	-0,03 (-0,08, 0,01)	-0,00 (-0,05, 0,04)	0,00 (-0,04, 0,04)
0,25	0,05 (0,01, 0,09)	0,02 (-0,02, 0,07)	-0,00 (-0,04, 0,04)	-0,02 (-0,06, 0,03)	0,00 (-0,05, 0,05)	-0,01 (-0,06, 0,03)
0,0625	0,06* (0,01, 0,11)	-0,03 (-0,07, 0,02)	-0,09 (-0,14, -0,04)	-0,22** (-0,26, -0,17)	-0,22** (-0,26, -0,17)	-0,26** (-0,31, -0,22)
0,0156	0,02 (-0,02, 0,07)	-0,01 (-0,05, 0,03)	0,00 (-0,04, 0,05)	-0,09 (-0,13, -0,05)	-0,17** (-0,22, -0,13)	-0,12** (-0,17, -0,07)
0,004	0,04 (0,01, 0,08)	-0,06 (-0,09, -0,02)	0,01 (-0,03, 0,05)	0,02 (-0,03, 0,06)	-0,01 (-0,03, 0,04)	0,03 (-0,01, 0,08)
0,001	0,01 (-0,03, 0,05)	0,02 (-0,01, 0,06)	0,01 (-0,02, 0,05)	0,03 (-0,01, 0,08)	0,01 (-0,03, 0,06)	-0,00 (-0,04, 0,07)
0,0003	0,02 (-0,02, 0,05)	0,09* (0,05, 0,13)	0,02 (-0,02, 0,06)	-0,01 (-0,05, 0,04)	0,04 (-0,00, 0,09)	0,02 (-0,03, 0,06)

Nótese que la ausencia de cualquier asterisco indica un efecto aditivo, el antagonismo se indica por "*" y la sinergia se indica por "**". Los efectos antagónicos y sinérgicos se derivan de las llamadas significativas basadas en la prueba maxR y las cantidades asociadas con los mismos interpretadas como antagónicas o sinérgicas, respectivamente.

Tabla 21B – Efecto del Compuesto A3 en combinación con venetoclax y azacitidina en la proliferación de células MOLM-13.

Compuesto A3 (µM)							
1	0,01 (-0,05, 0,07)	-0,01 (-0,08, 0,05)	-0,00 (-0,06, 0,06)	-0,05 (-0,11, 0,02)	-0,12** (-0,18, -0,06)	0,00 (-0,05, 0,06)	0,00 (-0,05, 0,06)
0,25	0,00 (-0,06, 0,06)	0,03 (-0,03, 0,09)	-0,02 (-0,08, 0,04)	-0,02 (-0,08, 0,04)	-0,11** (-0,17, -0,05)	-0,00 (-0,06, 0,05)	0,00 (-0,05, 0,06)
0,0625	0,01 (-0,06, 0,09)	-0,00 (-0,08, 0,08)	0,05 (-0,03, 0,13)	-0,13** (-0,20, -0,06)	-0,41** (-0,48, -0,34)	0,01 (-0,05, 0,06)	0,00 (-0,05, 0,06)
0,0156	0,04 (-0,03, 0,10)	-0,00 (-0,07, 0,07)	-0,01 (-0,08, 0,05)	0,01 (-0,06, 0,08)	-0,15** (-0,23, -0,08)	0,00 (-0,05, 0,06)	0,00 (-0,05, 0,06)
0,004	0,06	0,04	-0,05	-0,02	0,07*	0,00	0,01

	(0,00, 0,12)	(-0,02, 0,10)	(-0,11, 0,00)	(-0,08, 0,05)	(-0,01, 0,15)	(-0,05, 0,06)	(-0,05, 0,06)
0,001	0,04 (-0,02, 0,10)	0,02 (-0,03, 0,08)	0,01 (-0,04, 0,07)	0,02 (-0,05, 0,08)	0,09* (0,01, 0,17)	0,00 (-0,05, 0,06)	0,01 (-0,04, 0,07)
Venetoclax (µm)	6E-05	0,0003	0,0016	0,008	0,04	0,2	1
Azacitidina (µM)	0,002	0,008	0,04	0,2	1	5	25

Nótese que la ausencia de cualquier asterisco indica un efecto aditivo, el antagonismo se indica por "*" y la sinergia se indica por "**". Los efectos antagónicos y sinérgicos se derivan de las llamadas significativas basadas en la prueba maxR y las cantidades asociadas con los mismos interpretadas como antagónicas o sinérgicas, respectivamente.

(B) Inhibidor de menina-MLL en combinación con decitabina y venetoclax

Se determinó el efecto del Compuesto A4 en combinación con decitabina en comparación con en combinación con decitabina y venetoclax en ensayos de proliferación usando líneas celulares MOLM-13 (*KMT2A-r*) y OCI-AML3 (NPM1c).

Líneas celulares

Las líneas celulares de AML MOLM-13 y OCI-AML3 se adquirieron de DSMZ. Se cultivó MOLM-13 en medio RPMI suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 10 % y penicilina/estreptomicina al 1 %. Las células OCI-AML3 se cultivaron en 80-90 % de alfa-MEM (con ribo- y desoxirribonucleósidos) + 10-20 % de FBS. Todas las líneas celulares se cultivaron a 37 °C en una atmósfera de 5 % de CO2.

Ensayos Glo de título celular

Las líneas celulares de AML, MOLM-13 y OCI-AML3, (5 x 10^3células/pocillo) se sembraron en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante 6 días en medio que contiene suero (10 %) en presencia o ausencia de inhibidores en las concentraciones indicadas detalladas a continuación en la **Tabla 22A** y **Tabla 22B**. La proliferación se analizó por medio de un ensayo Glo de título celular usando el Ensayo de proliferación celular de una solución acuosa CellTiter 96 (Promega, Madison, WI, USA), de acuerdo con las

instrucciones del fabricante. Los datos son la media con desviación estándar de dos a cuatro experimentos independientes en triplicados técnicos. El Compuesto A4 y decitabina se añadieron el día 0 y el venetoclax (cuando se añadió) se añadió el día 4.

Cálculos de sinergia

El modelo de Loewe Generalizado Bioquímicamente Intuitivo (BIGL) a base de R implementado con un modelo nulo más alto de agente único (HSA). Específicamente, la metodología BIGL se aplicó para calcular las interacciones fármaco-fármaco (Van der Borght, K., Tourny, A., Bagdziunas, R. et al. BIGL: Biochemically Intuitive Generalized Loewe null model for prediction of the expected combined effect compatible with partial agonism and antagonism. Sci Rep 7, 17935 (2017); Thas, O., Tourny, A., Verbist, B., Hawinkel, S., Nazarov, M., Mutambanengwe, K., & Bijnens, L. Statistical detection of synergy: New methods and a comparative study. *Pharmaceutical Statistics* (2021)).

Los resultados de la matriz de sinergia del análisis BIGL de los datos de la línea celular con HSA como modelo medio calculados sobre la base de la actividad metabólica celular usando el ensayo Glo de título celular. Se indican los intervalos de confianza de remuestreo. Se muestran los tamaños de efectos y sus intervalos de confianza. Notablemente, cada punto de datos basado en el valor p y la señal de la estadística de maxR respectiva con el tamaño de los puntos refleja el grado de sinergia o antagonismo correspondiente a la escala graduada. No hay un efecto promedio significativo si cero se incluye en el intervalo.

Resultados

Se evaluó una combinación de matriz por pares de decitabina y el Compuesto A4 en ausencia o presencia de venetoclax en células MOLM-13 (KMT2A-AF9; FLT3-

ITD) y OCI-AML3 (NPM1c) usando un formato de ensayo Glo de título celular de 6 días. En particular, la combinación de decitabina y el Compuesto A4, con o sin venetoclax, fue sinérgicamente citotóxico en las células MOLM-13 (KMT2A-AF9; FLT3-ITD) como se refleja en los gráficos de contorno (**Figura 6A** y **Figura 6B**) y se detalla a continuación en las **Tablas 22A** y **22B**, respectivamente.

Tabla 22A – Efecto del Compuesto A4 en combinación con decitabina en la proliferación de células MOLM-13.

		MOLM-13				
Compuesto A4 (µM)	0,001	-0,0237 (-0,0627,0,0153)	-0,0274 (-0,0651,0,0103)	-0,0185 (-0,0436,0,0066)	-0,0029 (-0,0152,0,0095)	-0,0014 (-0,0138,0,0109)
	0,01	-0,0156 (-0,0566,0,0254)	-0,0637** (-0,1007,-0,0267)	-0,0463 (-0,0706,-0,022)	-0,0109 (-0,0228,0,0009)	-0,0059 (-0,0179,0,0062)
	0,05	-0,0232 (-0,0569,0,0106)	-0,1574** (-0,1879,-0,1268)	-0,1644** (-0,1846,-0,1442)	-0,0192 (-0,0305,-0,008)	-0,0101 (-0,0219,0,0017)
	0,1	-0,0058 (-0,0363,0,0248)	-0,1435** (-0,1703,-0,1166)	-0,1783** (-0,198,-0,1587)	-0,0211 (-0,0323,-0,01)	-0,0107 (-0,0224,0,001)
	1	-0,0041 (-0,0328,0,0245)	-0,1694** (-0,1932,-0,1456)	-0,1895** (-0,2087,-0,1703)	-0,022 (-0,033,-0,0109)	-0,0114 (-0,0231,0,0003)
	10	-0,0387 (-0,0665,-0,0108)	-0,2** (-0,223,-0,177)	-0,1958** (-0,2148,-0,1768)	-0,0214 (-0,0325,-0,0102)	-0,0116 (-0,0233,0,0001)
Decitabina (µM)		0,0015	0,015	0,15	1,5	3

Nótese que la ausencia de cualquier asterisco indica un efecto aditivo, el antagonismo se indica por "*" y la sinergia se indica por "**". Los efectos antagónicos y sinérgicos se derivan de las llamadas significativas basadas en la prueba maxR y las cantidades asociadas con los mismos interpretadas como antagónicas o sinérgicas, respectivamente.

Tabla 22B – Efecto del Compuesto A4 en combinación con Venetoclax y decitabina en la proliferación de células MOLM-13.

MOLM-13

Compuesto A4 (µM)	Decitabina (µM) 0,0015	0,015	0,15	1,5	3
	Venetoclax (µM) 0,00002	0,0002	0,002	0,02	0,2
0,001	-0,043 (-0,139,0,053)	-0,0028 (-0,0897,0,084)	-0,0228 (-0,0725,0,0269)	-0,0034 (-0,0297,0,0228)	0,0004 (-0,0272,0,028)
0,01	-0,0293 (-0,1306,0,072)	-0,0208 (-0,1067,0,0651)	-0,0376 (-0,086,0,0107)	-0,0034 (-0,0296,0,0229)	0,0004 (-0,0273,0,028)
0,05	-0,0059 (-0,0895,0,0778)	-0,2397** (-0,3118,-0,1675)	-0,057 (-0,1035,-0,0104)	-0,0037 (-0,0299,0,0224)	-0,0001 (-0,0276,0,0275)
0,1	-0,0258 (-0,0979,0,0462)	-0,2477** (-0,3043,-0,1911)	-0,0607** (-0,1068,-0,0145)	-0,0036 (-0,0298,0,0226)	-0,0003 (-0,0278,0,0272)
1	-0,0128 (-0,0835,0,0579)	-0,26** (-0,3128,-0,2072)	-0,0654** (-0,1111,-0,0197)	-0,0041 (-0,0302,0,022)	-0,0002 (-0,0278,0,0273)
10	-0,0363 (-0,1062,0,0336)	-0,2876** (-0,339,-0,2363)	-0,0676** (-0,1131,-0,0221)	-0,0039 (-0,03,0,0223)	-0,0003 (-0,0278,0,0273)

Nótese que la ausencia de cualquier asterisco indica un efecto aditivo, el antagonismo se indica por "*" y la sinergia se indica por "**". Los efectos antagónicos y sinérgicos se derivan de las llamadas significativas basadas en la prueba maxR y las cantidades asociadas con los mismos interpretadas como antagónicas o sinérgicas, respectivamente.

Se observaron efectos antagonistas en células OCI-AML3 (NPM1c AML) a dosis bajas de decitabina (15 nM), con o sin venetoclax, como se refleja en los gráficos de contorno (**Figura 7A** y **Figura 7B**) y se detallan a continuación en **Tablas 23A** y **23B**, respectivamente.

Tabla 23A – Efecto del Compuesto A4 en combinación con decitabina en la proliferación de células OCI-AML3.

OCI-AML3

Compuesto A4 (µM)	Decitabina (µM) 0,0015	0,015	0,15	1,5	3
0,001	-0,0483 (-0,1014,0,0047)	-0,0238 (-0,0813,0,0338)	-0,0156 (-0,065,0,0338)	-0,024 (-0,0524,0,0043)	-0,0127 (-0,0404,0,0151)
0,01	-0,0234 (-0,0831,0,0364)	-0,1175** (-0,1731,-0,062)	-0,038 (-0,0869,0,0109)	-0,0267 (-0,055,0,0015)	-0,0128 (-0,0405,0,0149)
0,05	0,0136 (-0,0364,0,0636)	0,0588 (0,0078,0,1097)	-0,0571 (-0,1055,-0,0086)	-0,0258 (-0,0541,0,0025)	-0,0136 (-0,0413,0,0141)
0,1	0,0139 (-0,0299,0,0576)	0,1279* (0,0814,0,1745)	-0,0603 (-0,1086,-0,0119)	-0,0228 (-0,0512,0,0056)	-0,0136 (-0,0413,0,0141)
1	0,0141 (-0,0288,0,057)	0,1688* (0,122,0,2156)	-0,0504 (-0,094,-0,0067)	-0,0246 (-0,053,0,0037)	-0,013 (-0,0407,0,0147)
10	0,0288 (-0,0156,0,0732)	0,1406* (0,0934,0,1877)	-0,0324 (-0,0767,0,012)	-0,018 (-0,0466,0,0106)	-0,0114 (-0,0392,0,0163)

Nótese que la ausencia de cualquier asterisco indica un efecto aditivo, el antagonismo se indica por "*" y la sinergia se indica por "**". Los efectos antagónicos y sinérgicos se derivan de las llamadas significativas basadas en la prueba maxR y las cantidades asociadas con los mismos interpretadas como antagónicas o sinérgicas, respectivamente.

Tabla 23B – Efecto del Compuesto A4 en combinación con Venetoclax y decitabina en la proliferación de células OCI-AML3.

		OCI-AML 3				
Compuesto A4 (µM)	0,001	-0,0424 (-0,0831,-0,0017)	-0,0091 (-0,0527,0,0345)	0,0094 (-0,0278,0,0467)	-0,0239 (-0,0485,0,0007)	-0,0114 (-0,0356,0,0128)
	0,01	0,0237 (-0,0209,0,0683)	-0,0788 (-0,1204,-0,0372)	-0,0187 (-0,0555,0,0181)	-0,023 (-0,0476,0,0016)	-0,0127 (-0,0369,0,0115)
	0,05	0,0187 (-0,0182,0,0557)	0,1041* (0,0658,0,1424)	-0,0351 (-0,0716,0,0014)	-0,0224 (-0,047,0,0022)	-0,0118 (-0,036,0,0124)
	0,1	0,0242 (-0,01,0,0584)	0,15* (0,1137,0,1864)	-0,0295 (-0,0662,0,0071)	-0,0237 (-0,0483,0,0009)	-0,0117 (-0,0359,0,0125)
	1	0,0362 (0,0036,0,0689)	0,2025* (0,1668,0,2381)	-0,0159 (-0,0476,0,0159)	-0,0222 (-0,0468,0,0024)	-0,0109 (-0,0352,0,0133)
	10	0,06 (0,0257,0,0942)	0,1657* (0,1297,0,2018)	0,005 (-0,0282,0,0382)	-0,0167 (-0,0414,0,0081)	-0,0099 (-0,0341,0,0144)
Decitabina (µM)		0,0015	0,015	0,15	1,5	3
Venetoclax (µM)		0,00002	0,0002	0,002	0,02	0,2

Nótese que la ausencia de cualquier asterisco indica un efecto aditivo, el antagonismo se indica por "*" y la sinergia se indica por "**". Los efectos antagónicos y sinérgicos se derivan de las llamadas significativas basadas en la prueba maxR y las cantidades asociadas con los mismos interpretadas como antagónicas o sinérgicas, respectivamente.