NUEVOS COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER Y LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos. La presente invención también se relaciona con dichos compuestos para usar como medicamento, más en particular para la prevención o tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad de PTPN2 y/o PTPN1, aun más en particular para la prevención o tratamiento del cáncer. La presente invención también se relaciona con un método para la prevención o tratamiento de dichas enfermedades que comprende el uso de los compuestos novedosos.

La presente invención se relaciona además con composiciones farmacéuticas o preparaciones combinadas de los nuevos compuestos, así como a dichas composiciones o preparaciones para usar como medicamento, con mayor preferencia para la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad de PTPN2 y/o PTPN1, y aun más en particular para la prevención o el tratamiento del cáncer. La presente invención también se relaciona con procesos para la preparación de dichos compuestos. La invención también se refiere a combinaciones de los nuevos compuestos con otros agentes terapéuticos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 2 (PTPN2, por sus siglas en inglés), también conocida como proteína tirosina fosfatasa de células T (TC-PTP, por sus siglas en inglés), es una enzima que en los humanos se codifica por el gen *PTPN2*. Es miembro de la familia PTP de proteínas de señalización y regula una variedad de procesos celulares al desfosforilar cualquiera de las proteínas tirosina quinasas receptoras, tales como EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), CSF1R (receptor del factor estimulante de

colonias 1), PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas), IR (receptor de insulina) o proteínas tirosina quinasas no receptoras, tales como JAK (familia de quinasas Janus), Src (familia de quinasas Src), o STAT (transductores de señal y activadores de la transcripción) de la familia de quinasas, ya sea en el citoplasma o núcleo (J. Song et al, Int. J. Mol. Sci 2022, 23(17), 10025).

PTPN2 se asocia con procesos patológicos, que incluyen respuestas inflamatorias, trastornos inmunitarios y desarrollo tumoral. La proteína tirosina fosfatasa citosólica antiinflamatoria, PTPN2, se identificó como diana de inmunoterapia contra el cáncer después de que un estudio de edición del genoma mediado por CRISPR-Cas9 mostró que la deleción de PTPN2 en células tumorales murinas promueve la susceptibilidad del tumor a la terapia con inhibidores de punto de control al mejorar los efectos mediados por γIFN sobre la presentación del antígeno y la supresión del crecimiento. La respuesta anti-PD-1 mejorada estuvo acompañada por el reclutamiento de células T CD8+ citotóxicas, una mayor presentación de antígenos, como se refleja en el aumento de la expresión de MHC-I en las células tumorales, y el aumento de la activación de las células T reclutadas. Las células tumorales deficientes en PTPN2 expresaron niveles más altos de genes diana de IFN-γ/STAT1, que incluyen aquellos que codifican quimioatrayentes de células T, así como componentes de la vía de procesamiento y presentación de antígenos (Manguso, R.T. et al. *Nature* **2017**, *547*, 413–418). Más recientemente, también se ha demostrado que la deficiencia de PTPN2 mejora la expansión programada de células T y la capacidad de supervivencia de las células T activadas (Flosbach, M. et al. *Cell Rep.* **2020**, *32*, 107957). Por lo tanto, los inhibidores de PTPN2 se puedan considerar como un enfoque valioso como inmunoterapia contra el cáncer.

Se ha demostrado que la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 1 (PTPN1, por sus siglas en inglés), también conocida como proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP1B,

por sus siglas en inglés), desempeña un papel clave en la señalización de la insulina y la leptina, y es un mecanismo principal para la regulación negativa de las vías de señalización de los receptores de insulina y leptina (Kenner K. A. et al., J Biol Chem 271: 19810-19816, 1996). Los animales deficientes en PTPN1 tienen una mejor regulación de glucosa y perfiles lipídicos y son resistentes al aumento de peso cuando se tratan con una dieta alta en grasas (Elchebly M. et al., Science 283: 1544-1548, 1999). Por lo tanto, se espera que los inhibidores de PTPN1 sean útiles para el tratamiento de enfermedades metabólicas como diabetes tipo 2, obesidad, y síndrome metabólico.

Las proteínas tirosina fosfatasas (PTP, por sus siglas en inglés) se han considerado tradicionalmente objetivos farmacológicos difíciles debido a la naturaleza cargada positivamente y altamente conservada de su sitio catalítico. Por la primera razón, los inhibidores ortostéricos de PTP potentes están cargados negativamente y frecuentemente se caracterizan por una baja permeabilidad celular/biodisponibilidad. Las solicitudes de patente recientes de Calico/Abbvie describen inhibidores de PTPN2 y/o PTPN1: WO/2020/186199A1 y WO/2021/127499A1 describen inhibidores de moléculas pequeñas y WO/2021/127586 propuso la degradación de proteínas mediante las PROTAC dirigidas a PTPN2. Kumquat describió recientemente inhibidores de PTPN2 en WO/2022/192598 y WO/2023/096928A1.

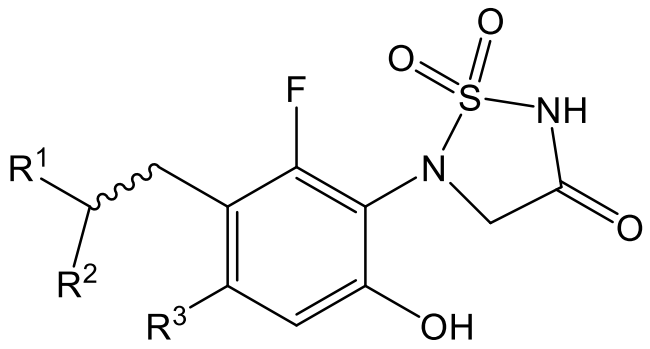
Sin embargo, sigue existiendo una gran necesidad de terapias novedosas, alternativas o mejores para la prevención o el tratamiento del cáncer y potencialmente otras indicaciones de enfermedades mediadas por PTPN2 y/o PTPN1. Serían muy bienvenidas las terapias con mejor interacción con el objetivo, mayor potencia (celular), menos efectos secundarios, mayor actividad, menor toxicidad, mejores propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas, mejor biodisponibilidad (oral), mayor estabilidad metabólica (hepatocítica), volumen de distribución variable, dosis efectiva o combinaciones de estas.

La presente invención proporciona una clase de compuestos novedosos que se pueden usar como inhibidores de PTPN2 y/o PTPN1 en la (inmuno)terapia contra el cáncer y potencialmente otras indicaciones de enfermedad mediadas por PTPN2 y/o PTPN1.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se basa en el descubrimiento inesperado de que al menos uno de los problemas mencionados anteriormente se puede resolver mediante los compuestos que se describen a continuación.

La presente invención proporciona nuevos compuestos, especialmente un compuesto de la fórmula (I), una forma estereoisomérica, un tautómero, una sal (en particular una sal farmacéuticamente aceptable), solvato, hidrato, polimorfo y/o profármaco de este,



(I)

en donde:

- ∿∿∿ representa un doble enlace (═) o un triple enlace (≡);

- R^1 se selecciona de alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; cicloalquilalquilo; cicloalquenilalquilo; cicloalquinilalquilo; cicloalquilheteroalquilo; cicloalquenilheteroalquilo;

cicloalquinilheteroalquilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; heteroarilalquilo; heterociclilalquilo; arilheteroalquilo; heteroarilheteroalquilo; y heterociclilheteroalquilo;

por lo que cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquinilalquilo, cicloalquilheteroalquilo, cicloalquenilheteroalquilo, cicloalquinilheteroalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, y heterociclilheteroalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más R^4;

- cuando ~~~ es un triple enlace, entonces R^2 no está presente; cuando ~~~ es un doble enlace, entonces R^2 se selecciona de hidrógeno; alquilo y halógeno; o R^2 se puede tomar junto con R^1 para formar un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un cicloalquenilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un cicloalquinilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros,

en donde dicho cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cicloalquenilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cicloalquinilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros, no está sustituido o está sustituido con uno o más R^4;

- R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; $-S(O)(NZ^3)Z^1$; $-S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; $-C(O)H$; $-C(O)Z^2$; $-C(O)OH$; $-C(O)OZ^1$; - $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; $-P(O)Z^3Z^4$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo;

heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo,

heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

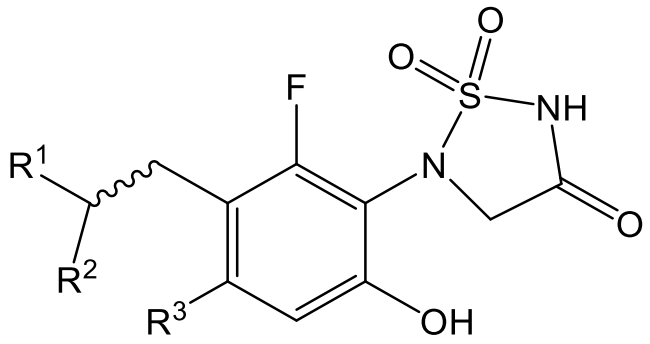
- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo;

arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$.

La presente invención también comprende preferentemente un compuesto de la fórmula (I), y cualquier subgrupo de este como se describe en la presente, una forma estereoisomérica, un tautómero, una sal (en particular, una sal farmacéuticamente aceptable), un solvato, un hidrato, un polimorfo, un isótopo y/o un profármaco de este.



(I)

en donde:

- ~~~ representa un doble enlace (═) o un triple enlace (≡);

- R^1 se selecciona de alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; cicloalquilalquilo; cicloalquenilalquilo; cicloalquinilalquilo; cicloalquilheteroalquilo; cicloalquenilheteroalquilo; cicloalquinilheteroalquilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; heteroarilalquilo; heterociclilalquilo; arilheteroalquilo; heteroarilheteroalquilo; y heterociclilheteroalquilo;

  por lo que cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquinilalquilo, cicloalquilheteroalquilo, cicloalquenilheteroalquilo, cicloalquinilheteroalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, y heterociclilheteroalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más R^4;

- cuando ~~~ es un triple enlace, entonces R^2 no está presente; cuando ~~~ es un doble enlace, entonces R^2 se selecciona de hidrógeno; alquilo y halógeno;

- R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; -SCF_3; -SF_5; -CF_3; -OCF_3; -CHF_2; -$OCHF_2$; ciano; nitro; -OZ^1; -SZ^1; -$S(O)Z^1$; -$S(O)_2Z^2$; -$S(O)_2NZ^3Z^4$; -$S(O)(NZ^3)Z^1$; -$S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; -C(O)H; -$C(O)Z^2$; -C(O)OH; -$C(O)OZ^1$; -$C(O)NZ^3Z^4$; -NZ^3Z^4; -$NZ^3S(O)_2Z^1$; -$NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; -$NZ^3C(O)OZ^1$; -$NZ^3C(O)Z^1$; -$NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; -$P(O)Z^3Z^4$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; heterociclilheteroalquinilo; alquil-oxi-alquilo; (mono o di)alquilamino; (mono o di)alquil-amino-alquilo; alquiltio; y alquil-tio-alquilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo, heterociclilheteroalquinilo, alquil-oxi-alquilo, (mono o di)alquilamino, (mono o di)alquil-amino-alquilo, alquiltio, y alquil-tio-alquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, -CF_3, -O-alquilo, -OCF_3, -CHF_2; -$OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, -NH_2, -NHalquilo, -N(alquilo)$_2$, -$S(O)_2$alquilo, y -$NHS(O)_2$alquilo;

- o dos R^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo de 4, 5, 6, o 7 miembros o un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros, en donde dicho heterociclo y cicloalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, $-N(alquilo)_2$, $-S(O)_2$alquilo, y $-NHS(O)_2$alquilo;

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo;

arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

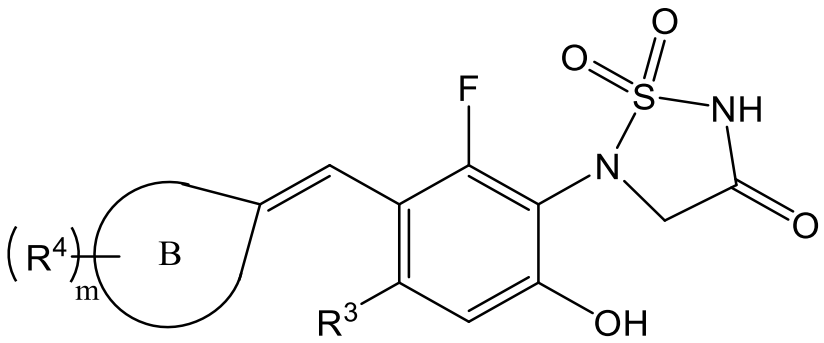
- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo,

arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$.

La presente invención también proporciona en una modalidad particular compuestos de la fórmula (III) y cualquier subgrupo de estos como se describe en la presente, una forma estereo-isomérica, un tautómero, una sal (en particular una sal farmacéuticamente aceptable), solvato, polimorfo y/o profármaco de estos,



(III)

en donde:

- el ciclo B se selecciona de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; y heterociclo;

- m se selecciona de 0; 1; 2; 3; 4; y 5;

- R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; $-S(O)(NZ^3)Z^1$; $-S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; $-C(O)H$; $-C(O)Z^2$; $-C(O)OH$; $-C(O)OZ^1$; $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; $-P(O)Z^3Z^4$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo,

alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo;

heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

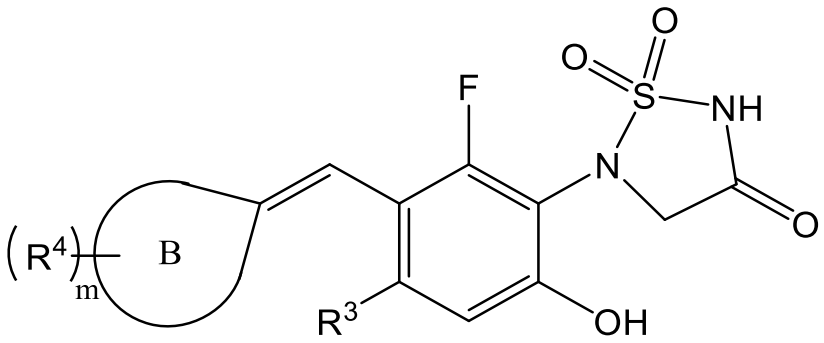
- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo,

heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$.

La presente invención también proporciona en una modalidad particular compuestos de la fórmula (III) y cualquier subgrupo de estos como se describe en la presente, una forma estereo-isomérica, un tautómero, una sal (en particular una sal farmacéuticamente aceptable), solvato, hidrato, polimorfo, isótopo y/o profármaco de estos.



(III)

en donde:

- el ciclo B se selecciona de heterociclo; cicloalquilo; cicloalquenilo; y cicloalquinilo;

- m se selecciona de 0; 1; 2; 3; 4; y 5.

- R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

- cada R^4 se selecciona independientemente de alquilo; cicloalquilo; halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; $-S(O)(NZ^3)Z^1$; $-S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; - $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; $-P(O)Z^3Z^4$; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

  en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- o dos R^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo de 4, 5, 6, o 7 miembros o un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros, en donde dicho heterociclo y cicloalquilo no

está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; y -NHalquilo, $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo;

heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo,

heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$.

La presente invención proporciona nuevos compuestos que se ha demostrado que poseen actividad inhibidora sobre PTPN2 y/o PTPN1. La presente invención demuestra además que estos compuestos inhiben eficientemente la actividad de PTPN2 y/o PTPN1. Por lo tanto, estos compuestos constituyen una clase útil de nuevos compuestos potentes que se pueden usar en el tratamiento y/o prevención de trastornos mediados por PTPN2 y/o PTPN1 en animales, mamíferos y humanos, más específicamente para el tratamiento y/o prevención de (i) cáncer, más específicamente cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer de hígado, cáncer de piel, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de cerebro y cáncer de próstata, aun más específicamente cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, cáncer de mama, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de pulmón de células no pequeñas y (ii) enfermedades metabólicas.

La presente invención se relaciona además con los compuestos de la invención para usar como medicamento, al uso de tales compuestos como medicamentos y a su uso para la elaboración de medicamentos, más en particular para tratar y/o prevenir enfermedades mediadas por PTPN2 y/o PTPN1, en particular (i) cáncer y (ii) enfermedades metabólicas en animales o mamíferos, más en particular en humanos. La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención en una cantidad efectiva, a dichas composiciones farmacéuticas para usar como medicamento, más en particular para usar como medicamento para la prevención o tratamiento de trastornos mediados por PTPN2 y/o PTPN1 y al método de preparación de elaboración de dichas composiciones farmacéuticas.

La presente invención también se relaciona con método de tratamiento o prevención de trastornos mediados por PTPN2 y/o PTPN1 en humanos mediante la administración de uno o más de tales compuestos, opcionalmente en combinación con uno o más otros medicamentos, a un paciente que lo necesita. También se describe en la presente un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente en combinación con un agente terapéutico adicional. En algunas modalidades, el medicamento adicional es un agente inmunoterapéutico. Por ejemplo, en algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo anti-PD-1, un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-CTLA-4.

Cuando se hace referencia al tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por PTPN2 y/o PTPN1, esta modalidad en particular se refiere a (i) cáncer, más concretamente cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de

esófago, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer de hígado, cáncer de piel, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de cerebro y cáncer de próstata, aun más en particular cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, cáncer de mama, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de pulmón de células no pequeñas y (ii) enfermedades metabólicas, más específicamente esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés), fibrosis hepática, obesidad, diabetes tipo 2, cardiopatía, aterosclerosis, artritis, cistinosis, fenilcetonuria, retinopatía proliferativa, síndrome metabólico o enfermedad de Kearns-Sayre en animales o mamíferos, más en particular en humanos.

Más en particular en relación con el tratamiento o prevención del cáncer, la invención comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente, también en combinación con un agente terapéutico adicional. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente inmunoterapéutico. Por ejemplo, en algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo anti-PD-1, un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-CTLA-4. En particular, en relación con el tratamiento o la prevención de enfermedades metabólicas, comprende el tratamiento o la prevención de la diabetes tipo 2 en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente, o comprende el tratamiento y/o control de la obesidad en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente. Por ejemplo, en la presente se describe un método para inhibir el aumento de peso adicional en un paciente con sobrepeso u obeso que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente.

La presente invención también se relaciona con un método de preparación de los compuestos de la invención que comprende las etapas para la síntesis de los compuestos como se describe en la presente.

FIGURAS

Figura 1: Inhibición del crecimiento tumoral in vivo con cpd008. Actividad antitumoral de cpd008 en el tratamiento del cáncer de colon en un modelo de tumor subcutáneo singénico MC38 en ratones, realizado de acuerdo con el ejemplo 45.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se describirá con más detalle y, en algunos casos, con respecto a modalidades particulares, pero la invención no se limita a estas.

El término "enfermedades mediadas por PTPN2 y/o PTPN1" o "trastornos mediados por PTPN2 y/o PTPN1" se refiere a enfermedades, trastornos o afecciones en las que la señalización de PTPN2 y/o PTPN1 está activa o activada y en donde la actividad o activación de PTPN2 y/o PTPN1 está contribuyendo, impulsando, sosteniendo, habilitando o lo similar tal enfermedad. Las enfermedades mediadas por PTPN2 y/o PTPN1 incluyen cáncer, pero también incluye enfermedades metabólicas o cualquier otra enfermedad, trastorno o dolencia que responda favorablemente al tratamiento con inhibidores de PTPN2 o PTPN1.

El término "cáncer" como se usa en la presente se refiere a todos los tipos de animales, más específicamente cánceres humanos, neoplasias o tumores (malignos) que incluyen carcinomas, sarcomas, linfomas, leucemias, tumores de células germinales y blastomas y, por lo tanto, incluye cánceres sólidos y linfoides. Los cánceres ilustrativos que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionado en la presente incluyen linfoma, sarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, tumor cerebral, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, mieloma, cáncer de tiroides, leucemia, cáncer de próstata, cáncer de mama (p. ej., ER positivo, ER negativo, resistente a quimioterapia, resistente a herceptina, HER2 positivo, resistente a doxorrubicina, resistente al tamoxifeno, carcinoma ductal, carcinoma lobular primario, metastásico), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de hígado (p. ej., carcinoma hepatocelular), cáncer de pulmón (p. ej., carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de pulmón de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma pulmonar de células grandes,

carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoide, sarcoma), glioblastoma multiforme, glioma o melanoma. Los ejemplos adicionales incluyen, cáncer de tiroides, sistema endocrino, cerebro, mama, cuello uterino, colon, cabeza y cuello, hígado, riñón, pulmón de células no pequeñas, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero o meduloblastoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, rabdomiosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores cerebrales primarios, cáncer, insulanoma pancreático maligno, carcinoide maligno, cáncer de vejiga urinaria, lesiones cutáneas premalignas, cáncer testicular, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer esofágico, cáncer del tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer endometrial, cáncer cortical suprarrenal, neoplasias del páncreas endocrino o exocrino, cáncer medular de tiroides, carcinoma medular de tiroides, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer papilar de tiroides, carcinoma hepatocelular, enfermedad de Paget del pezón, tumores filoides, carcinoma lobular, carcinoma ductal, cáncer de células estrelladas pancreáticas, cáncer de células estrelladas hepáticas o cáncer de próstata.

El término ‘‘carcinoma’’ se refiere a un nuevo crecimiento maligno formado por células epiteliales que tienden a infiltrarse en los tejidos circundantes y dar lugar a metástasis. Los carcinomas ilustrativos que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionado en la presente que incluye, por ejemplo, carcinoma medular de tiroides, carcinoma medular de tiroides familiar, carcinoma acinar, carcinoma acinoso, carcinoma adenoide quístico, carcinoma adenoide quístico, carcinoma adenomatoso, carcinoma de corteza suprarrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma basocelular, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma basocelular escamoso, carcinoma bronquioalveolar,

carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogénico, carcinoma cerebriforme, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriónico, carcinoma coloide, carcinoma comedo, carcinoma del cuerpo cavernoso, carcinoma cribiforme, carcinoma en coraza, carcinoma cutáneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma de ducto, carcinoma ductal, carcinoma duro, carcinoma embrionario, carcinoma encefaloide, carcinoma epiermoide, carcinoma epitelial adenoide, carcinoma exofítico, carcinoma ex ulcere, carcinoma fibroso, carcinoma gelatiniforni, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, granulosa carcinoma celular, carcinoma de matriz capilar, carcinoma hematoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Hurthle, carcinoma hialino, carcinoma hipernefroide, carcinoma embrionario infantil, carcinoma in situ, carcinoma intraepidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Kechromper, carcinoma de células Kulchitzky-carcinoma, carcinoma de células grandes, carcinoma lenticular, carcinoma lenticular, carcinoma lenticular, carcinoma lipomatoso, carcinoma lobular, carcinoma linfoepitelial, carcinoma medular, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma molle, carcinoma mucinoso, carcinoma muciparum, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucoso, carcinoma de la mucosa, carcinoma mixomatoso, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma pulmonar de células tipo avena, carcinoma osificante, carcinoma osteoide, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma de células espinosas, carcinoma pulposo, carcinoma de células renales del riñón, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomatoide, carcinoma de Schneider, carcinoma escirroso, carcinoma de escroto, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma simple, carcinoma de células pequeñas, carcinoma solanoide, carcinoma de células esferoidales, carcinoma de células fusiformes, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma

de células escamosas, carcinoma de cordones, carcinoma telangiectásico, carcinoma telangiectoide, carcinoma de células transicionales, carcinoma tuberoso, carcinoma tubular, carcinoma tuberoso, carcinoma verrugoso o carcinoma velloso.

El término "leucemia" se refiere ampliamente a enfermedades malignas progresivas de los órganos formadores de sangre y generalmente se caracteriza por una proliferación y desarrollo distorsionados de leucocitos y sus precursores en la sangre y la médula ósea. La leucemia generalmente se clasifica clínicamente sobre la base de (1) la duración y el carácter de la enfermedad aguda o crónica; (2) el tipo de célula implicada; mieloide (mielógeno), linfoide (linfógeno) o monocítico; y (3) el aumento o la falta de aumento en el número de células anormales en la sangre: leucémicas o aleucémicas (subleucémicas). Las leucemias ilustrativas que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionado en la presente incluyen, por ejemplo, leucemia aguda no linfocítica, leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crónica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células T del adulto, leucemia aleucémica, leucemia leucocitémica, leucemia basofílica, leucemia de células blásticas, leucemia bovina, leucemia mielocítica crónica, leucemia cutánea, leucemia embrionaria, leucemia eosinofílica, leucemia de Gross, leucemia de células pilosas, leucemia hemoblástica, leucemia hemocitoblástica, leucemia histiocítica, leucemia de células madre, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopénica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia linfógena, leucemia linfoide, leucemia de células linfosarcomatosas, leucemia de mastocitos, leucemia de megacariocitos, leucemia micromieloblástica, leucemia monocítica, leucemia de mieloblastos, leucemia mielocítica, leucemia mieloide granulocítica, leucemia mielomonocítica, leucemia de Naegeli, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiple, leucemia plasmocítica,

leucemia promielocítica, leucemia de células de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células madre, leucemia subleucémica o leucemia de células indiferenciadas.

El término "sarcoma" generalmente se refiere a un tumor que está formado por una sustancia como el tejido conectivo embrionario y generalmente está compuesto por células estrechamente empaquetadas incrustadas en una sustancia fibrilar u homogénea. Los sarcomas que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionado en la presente incluyen un condrosarcoma, fibrosarcoma, linfosarcoma, melanosarcoma, mixosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Abemethy, sarcoma adiposo, liposarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma ameloblástico, sarcoma botrioide, cloroma, sarcoma, coriocarcinoma, sarcoma embrionario, sarcoma del tumor de Wilms, sarcoma endometrial, sarcoma estromal, sarcoma de Ewing, sarcoma fascial, sarcoma fibroblástico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágico pigmentado múltiple idiopático, sarcoma inmunoblástico de células B, linfoma, sarcoma inmunoblástico de células T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma de células de Kupffer, angiosarcoma, leucosarcoma, sarcoma mesenquimal maligno, sarcoma parosteal, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, sarcoma serocístico, sarcoma sinovial o sarcoma telangiectásico.

El término "melanoma" se refiere a un tumor que surge del sistema melanocítico de la piel y otros órganos. Los melanomas que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionado en la presente incluyen, por ejemplo, melanoma lentiginoso acral, melanoma amelanótico, melanoma juvenil benigno, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma lentigo maligno, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungal, o melanoma de propagación superficial.

Las enfermedades mediadas por PTPN2 y/o PTPN1 también incluyen cánceres que han desarrollado resistencia a tratamientos previos tales como inhibidores de EGFR, inhibidores de MEK, inhibidores de AXL, inhibidores de B-RAF, inhibidores de RAS, agentes inmunomoduladores y otros.

El término "enfermedad metabólica" como se usa en la presente se refiere a una enfermedad o afección que afecta a un proceso metabólico en un sujeto e incluye esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), fibrosis hepática, obesidad, enfermedad cardíaca, aterosclerosis, artritis, cistinosis, diabetes (p. ej., diabetes tipo I, diabetes tipo II o diabetes gestacional), síndrome metabólico, fenilcetonuria, retinopatía proliferativa, o enfermedad de Kearns- Sayre. En algunas modalidades, el tratamiento o prevención de una enfermedad metabólica comprende disminuir o eliminar un síntoma de tal enfermedad metabólica que comprende presión arterial elevada, nivel elevado de azúcar en sangre, aumento de peso, fatiga, visión borrosa, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, diarrea, ictericia, y lo similar.

El término "tratar" o "tratamiento", como se usa en la presente, pretende referirse a la administración de un compuesto o composición de la invención a un sujeto con el propósito de generar un beneficio terapéutico o profiláctico, en particular a través de la inhibición de PTPN2 y/o PTPN1. El tratamiento incluye revertir, mejorar, aliviar, inhibir el avance de, disminuir la gravedad de o prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas, complicaciones o indicios bioquímicos de tal enfermedad, trastorno o afección, en particular mediados a través de PTPN2 y/o PTPN1. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación, la amelización, la reversión, el alivio, la inhibición del progreso o la atenuación de la gravedad del trastorno subyacente que se está tratando. También, se consigue un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos

asociados con el trastorno subyacente, de tal manera que se observa una mejoría en el paciente, a pesar de que el paciente padece el trastorno subyacente en algunas modalidades. Para un beneficio profiláctico, en algunas modalidades, las composiciones se administran a un paciente con riesgo de padecer una enfermedad particular, o a un paciente que presenta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad. Por ejemplo, ciertos métodos en la presente tratan el cáncer disminuyendo o reduciendo o previniendo la aparición, crecimiento, metástasis o progresión del cáncer o disminuyendo un síntoma de cáncer.

El término ‘‘sujeto’’, como se usa en la presente, se refiere a un animal, preferentemente, un mamífero, con la máxima preferencia, un ser humano, un paciente, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación o que necesita tal tratamiento.

El término ‘‘cantidad terapéuticamente efectiva’’, como se usa en la presente, 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 aliviar parcialmente los síntomas de la enfermedad o trastorno tratado.

El término ‘‘composición’’, como se usa en la presente, pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades terapéuticamente efectivas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

El término ‘‘antagonista’’ o ‘‘inhibidor’’, como se usa en la presente en referencia a inhibidores de la actividad o activación de PTPN2 y/o PTPN1, se refiere a un compuesto capaz de producir, dependiendo de las circunstancias, un antagonismo funcional o inhibición de la actividad o activación de PTPN2 y/o PTPN1.

Cabe señalar que el término ‘‘que comprende’’, utilizado en las reivindicaciones, no debe interpretarse en el sentido de que se limita a los medios enumerados posteriormente; no excluye otros elementos o etapas.

La referencia en toda esta memoria descriptiva a ‘‘una modalidad’’ significa que una característica, estructura o rasgo particular descrito en relación con la modalidad se incluye en al menos una modalidad de la presente invención. Por tanto, las apariciones de la frase ‘‘en una modalidad’’ en diversos lugares en toda esta memoria descriptiva no se refieren necesariamente todas a la misma modalidad, pero pueden referirse. Además, las características, estructuras o rasgos particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada, como resultaría evidente para un experto en la técnica a partir de esta descripción, en una o más modalidades. Cuando se usa un artículo indefinido o definido cuando se refiere a un sustantivo singular, p. ej., ‘‘un’’ o ‘‘una’’, ‘‘el/la’’, esto incluye un plural de ese sustantivo a menos que se indique específicamente algo más.

Similarmente, cabe señalar que en la descripción de modalidades ilustrativas de la invención, diversas características de la invención se agrupan algunas veces en una sola modalidad, figura o descripción de esta con el propósito de simplificar la descripción y facilitar la comprensión de uno o más de los diversos aspectos inventivos.

En cada una de las siguientes definiciones, el número de átomos de carbono representa el número máximo de átomos de carbono que generalmente se encuentran presentes de manera óptima en el sustituyente o enlazador; se entiende que cuando se indique de cualquier otra manera en la presente solicitud, el número de átomos de carbono representa el número máximo óptimo de átomos de carbono para ese sustituyente o enlazador particular.

El término ‘‘grupo saliente’’ o ‘‘LG’’ como se usa en la presente significa un grupo químico que es susceptible de ser desplazado por un nucleófilo o escindido o hidrolizado en

condiciones básicas o ácidas. En una modalidad particular, un grupo saliente se selecciona de un átomo de halógeno (p. ej., Cl, Br, I) o un sulfonato (p. ej., mesilato, tosilato, triflato).

El término "grupo protector" se refiere a una entidad de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su conjunto. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una función de un grupo protector es servir como intermedios en la síntesis de la sustancia farmacológica parental. Los grupos protectores químicos y las estrategias para la protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Ver: "Protective Groups in Organic Chemistry," Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Los grupos protectores se utilizan frecuentemente para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, p. ej., hacer y romper enlaces químicos de una manera ordenada y planificada. La protección de grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la polaridad, lipofilicidad (hidrofobicidad), y otras propiedades que se pueden medir mediante herramientas analíticas comunes. Los intermedios químicamente protegidos pueden ser por sí mismos biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protegidos también pueden exhibir propiedades alteradas y, en algunos casos, optimizadas in vitro e in vivo, tal como el paso a través de las membranas celulares y la resistencia a la degradación enzimática o al secuestro. En esta función, los compuestos protegidos con efectos terapéuticos previstos pueden denominarse profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco parental en un profármaco, por lo que el fármaco parental se libera tras la conversión del profármaco in vivo. Debido a que los profármacos activos pueden absorberse de manera más efectiva que el fármaco parental, los profármacos pueden poseer una mayor potencia in vivo que

el fármaco parental. Los grupos protectores se eliminan ya sea in vitro, en el caso de intermedios químicos, o in vivo, en el caso de los profármacos. En el caso de los intermediarios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, p. ej., los alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable que los productos sean farmacológicamente inocuos.

El término "alquilo" o "alquilo C_{1-18}" como se usa en la presente significa hidrocarburo normal, secundario o terciario de C_1-C_{18}, lineal, ramificado o recto sin ningún sitio de insaturación. Los ejemplos son metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 2-propilo (iPr), 1-butilo, 2-metil-1-propilo (i-Bu), 2-butilo (s-Bu), 2-dimetil-2-propilo (t-Bu), 1-pentilo (n-pentilo), 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo,*n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo, *n*-undecilo, *n*-dodecilo, *n*-tridecilo, *n*-tetradecilo, *n*-pentadecilo, *n*-hexadecilo, *n*-heptadecililo, *n*-octadecilo, *n*-nonadecililo, y *n*-icosilo. En modalidades particulares, el término alquilo se refiere a alquilo C_{1-12} (hidrocarburos C_{1-12}), aun más en particular a alquilo C_{1-9} (hidrocarburos C_{1-9}), aun más en particular a alquilo C_{1-6} (hidrocarburos C_{1-6}) como se define además en la presente anteriormente.

El término "haloalquilo" como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo que tiene el significado definido anteriormente en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno con un halógeno como se define en la presente. Los ejemplos no limitantes de tales grupos haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y lo similar.

El término "alcoxi" o "alquiloxi", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $–OR^b$ en donde R^b es alquilo C_{1-6} como se define en la presente

anteriormente. Los ejemplos no limitantes de los alcoxi C_{1-6} adecuados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

El término "haloalcoxi", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de fórmula -O-R^c, en donde R^c es haloalquilo como se define en la presente. Los ejemplos no limitantes de haloalcoxi adecuados se incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, triclorometoxi, 2-bromoetoxi, pentafluoroetilo, 3,3,3-tricloropropoxi, 4,4,4-triclorobutoxi.

El término "cicloalquilo" o "cicloalquilo C_{3-18}" como se usa en la presente y a menos que se indique de cualquier otra manera significa un grupo monovalente de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 18 átomos de carbono que consiste en o comprende un hidrocarburo saturado monocíclico C_{3-10} o policíclico C_{7-18}, tal como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropiletileno, metilciclopropileno, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclooctilmetileno, norbornilo, fenquilo, trimetiltriciclohéptilo, decalinilo, adamantilo y lo similar. En modalidades particulares, el término cicloalquilo se refiere a cicloalquilo C_{3-12} (hidrocarburos C_{3-12} cíclicos saturados), aun más en particular a cicloalquilo C_{3-9} (hidrocarburos C_{3-9} cíclicos saturados), aun más en particular a cicloalquilo C_{3-6} (hidrocarburos C_{3-6} cíclicos saturados) como se define además en la presente anteriormente. Para evitar cualquier duda, los sistemas fusionados de un anillo cicloalquilo con un anillo heterocíclico se consideran heterociclos independientemente del anillo que esté unido a la estructura del núcleo. Los sistemas fusionados de un anillo cicloalquilo con un anillo arilo se consideran arilo independientemente del anillo que esté unido a la estructura del núcleo. Los sistemas fusionados de un anillo cicloalquilo con un anillo heteroarilo se consideran heteroarilo independientemente del anillo que se une a la estructura del núcleo.

El término ‘‘alquenilo’’ o ‘‘alquenilo C_{2-18}’’ como se usa en la presente es un hidrocarburo normal, secundario o terciario, lineal, ramificado o lineal de C_2-C_{18} con al menos un sitio (generalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp2. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a: etileno o vinilo (-$CH=CH_2$), alilo (-$CH_2CH=CH_2$) y 5-hexenilo (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$). El doble enlace puede estar en configuración cis o trans. En modalidades particulares, el término alquenilo se refiere a alquenilo C_{2-12} (hidrocarburos C_{2-12}), aun más en particular a alquenilo C_{2-9} (hidrocarburos C_{2-9}), aun más en particular a alquenilo C_{2-6} (hidrocarburos C_{2-6}) como se define además en la presente anteriormente con al menos un sitio (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp2.

El término ‘‘alqueniloxi’’, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula –OR^d en donde R^d es alquenilo como se define en la presente anteriormente.

El término ‘‘cicloalquenilo’’ como se usa en la presente se refiere a un grupo hidrocarburo no aromático que tiene de 5 a 18 átomos de carbono con al menos un sitio (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp2 y que consiste en o comprende un hidrocarburo C_{5-10} monocíclico o hidrocarburo C_{7-18} policíclico. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a: ciclopentenilo (-C_5H_7), ciclopentenilpropileno, metilciclohexenileno y ciclohexenilo (-C_6H_9). El doble enlace puede estar en configuración cis o trans. En modalidades particulares, el término cicloalquenilo se refiere a cicloalquenilo C_{5-12} (hidrocarburos C_{5-12} cíclicos), aun más en particular a cicloalquenilo C_{5-9} (hidrocarburos C_{5-9} cíclicos), aun más en particular a C_{5-6} (hidrocarburos C_{5-6} cíclicos) como se define además en la presente anteriormente con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp2. Para evitar cualquier duda, los sistemas fusionados de un anillo cicloalquenilo con un anillo heterocíclico

se consideran como heterociclos independientemente del anillo que esté unido a la estructura del núcleo. Los sistemas fusionados de un anillo cicloalquenilo con un anillo arilo se consideran arilo independientemente del anillo que esté unido a la estructura del núcleo. Los sistemas fusionados de un anillo cicloalquenilo con un anillo heteroarilo se consideran heteroarilo independientemente del anillo que esté unido a la estructura del núcleo.

El término ‘‘alquinilo’’ o ‘‘alquinilo C_{2-18}’’ como se usa en la presente se refiere a hidrocarburos normales, secundarios, terciarios, lineales, ramificados o rectos de C_2-C_{18} con al menos un sitio (generalmente de 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono sp. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a: etinilo (-C≡CH), 3-etil-ciclohept-1-inileno, y 1-propinilo (propargilo, -CH_2C≡CH). En modalidades particulares, el término alquinilo se refiere a alquinilo C_{2-12} (hidrocarburos C_{2-12}), aun más en particular a alquinilo C_{2-9} (hidrocarburos C_{2-9}) aun más en particular a alquinilo C_{2-6} (hidrocarburos C_{2-6}) como se define además en la presente anteriormente con al menos un sitio (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, sp.

El término ‘‘alquiniloxi’’, como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula –OR^e en donde R^e es alquinilo como se define en la presente anteriormente.

El término ‘‘cicloalquinilo’’ como se usa en la presente se refiere a un grupo hidrocarburo no aromático que tiene de 5 a 18 átomos de carbono con al menos un sitio (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, sp y que consiste en o comprende un hidrocarburo C_{5-10} monocíclico o C_{7-18} policíclico. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a: ciclohept-1-ino, 3-etil-ciclohept-1-inileno, 4-ciclohept-1-in-metileno y etileno-ciclohept-1-ino. En modalidades particulares, el término cicloalquinilo se refiere a cicloalquinilo C_{5-10} (hidrocarburos C_{5-10}cíclicos), aun más en particular a cicloalquinilo C_{5-9} (hidrocarburos C_{5-9} cíclicos), aun más en particular a cicloalquinilo C_{5-6} (hidrocarburos C_{5-6}

cíclicos) como se define además en la presente con al menos un sitio (normalmente de 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono sp. Para evitar cualquier duda, los sistemas fusionados de un anillo cicloalquinilo con un anillo heterocíclico se consideran heterociclos independientemente del anillo que esté unido a la estructura del núcleo. Los sistemas fusionados de un anillo cicloalquinilo con un anillo de arilo se consideran arilo independientemente del anillo que esté unido a la estructura del núcleo. Los sistemas fusionados de un anillo cicloalquinilo con un anillo heteroarilo se consideran heteroarilo independientemente del anillo que esté unido a la estructura del núcleo.

El término ‘‘alquileno’’ como se usa en la presente se refiere cada uno a un grupo de hidrocarburo saturado, ramificado o de cadena lineal de 1-18 átomos de carbono (más en particular, átomos de carbono C_{1-12}, C_{1-9} o $C_{1-6)}$, y que tiene dos centros de grupo monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano parental. Los alquilenos típicos incluyen, pero sin limitarse a: metileno (-CH_2-), 1,2-etilo (-CH_2CH_2-), 1,3-propilo (-$CH_2CH_2CH_2$-), 1,4-butilo (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-) y lo similar.

El término ‘‘alquenileno’’, como se usa en la presente, se refiere cada uno a un hidrocarburo de cadena ramificada o lineal de 2-18 átomos de carbono (más en particular átomos de carbono C_{2-12}, C_{2-9} o C_{2-6}) con al menos un sitio (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp2, y que tiene dos centros monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno parental.

El término ‘‘alquinileno’’, como se usa en la presente, se refiere cada uno a un hidrocarburo de cadena ramificada o lineal de 2-18 átomos de carbono (más en particular átomos de carbono C_{2-12}, C_{2-9} o C_{2-6}) con al menos un sitio (normalmente 1 a 3,

preferentemente 1) de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, sp, y que tiene dos centros monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alquino parental.

El término "heteroalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un alquilo en donde uno o más átomos de carbono son reemplazados por uno o más átomos seleccionados del grupo que comprende átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. El término heteroalquilo comprende, por lo tanto, –O-R^b, -NR^o-R^b, -R^a-O-R^b, y –S-R^b, en donde R^a es alquileno, R^b es alquilo y R^o es hidrógeno o alquilo como se define en la presente. En modalidades particulares, el término se refiere a heteroalquilo C_{1-12}, heteroalquilo C_{1-9} o heteroalquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, heteroalquilo se selecciona del grupo que comprende alquiloxi, alquil-oxialquilo, (mono o di) alquilamino, (mono o di) alquil-amino-alquilo, alquiltio y alquil-tio-alquilo.

El término "heteroalquenilo", como se usa en la presente, se refiere a un alquenilo acíclico en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por uno o más átomos seleccionados de átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. Por lo tanto, el término heteroalquenilo comprende, –O-R^d, -NH-(R^d), -N(R^d)$_2$, -N(R^b)(R^d), y –S-R^d, en donde R^b es alquilo y R^d es alquenilo como se define en la presente. En modalidades particulares, el término se refiere a heteroalquenilo C_{2-12}, heteroalquenilo C_{2-9} o heteroalquenilo C_{2-6}. En algunas modalidades, el heteroalquenilo se selecciona del grupo que comprende alqueniloxi, alquenil-oxi-alquenilo, (mono o di)alquenilamino, (mono o di)alquenil-amino-alquenilo, alqueniltio y alquenil-tio-alquenilo,

El término "heteroalquinilo", como se usa en la presente, se refiere a un alquinilo acíclico en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre. Por lo tanto, el término heteroalquinilo comprende, pero sin limitarse a, -O-R^d, -N(R^d)$_2$, NHR^d, -N(R^b)(R^e), -N(R^d)(R^e), y -S-R^d, en donde R^b es alquilo, R^e es alquinilo y R^d es alquenilo

como se define en la presente. En modalidades particulares, el término se refiere a heteroalquinilo C_{2-12}, heteroalquinilo C_{2-9} o heteroalquinilo C_{2-6}. En algunas modalidades, el término heteroalquinilo se selecciona del grupo que comprende alquiniloxi, alquinil-oxi-alquinilo, (mono o di)alquinilamino, (mono o di)alquinil-amino-alquinilo, alquiniltio, alquinil-tio-alquinilo,

El término "heteroalquileno", como se usa en la presente, se refiere a un alquileno en el que uno o más átomos de carbono se reemplazan por uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término "heteroalquenileno", como se usa en la presente se refiere a un alquenileno, en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término "heteroalquinileno", como se usa en la presente se refiere a un alquinileno en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término "arilo", como se usa en la presente significa un hidrocarburo aromático de 6-20 átomos de carbono derivado de la eliminación de hidrógeno de un átomo de carbono de un sistema de anillo aromático parental. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitarse a, 1 anillo, o 2 o 3 anillos fusionados entre sí, derivados de benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo y lo similar. En modalidades particulares, el término arilo se refiere a un ciclo aromático de 6-14 átomos de carbono, aun más en particular se refiere a un ciclo aromático de 6-10 átomos de carbono. Los sistemas fusionados de un anillo arilo con un anillo cicloalquilo, o un anillo cicloalquenilo, o un anillo cicloalquinilo, se consideran arilo independientemente del anillo que esté unido a la estructura del núcleo. Los sistemas fusionados de un anillo de arilo con un heterociclo se consideran como heterociclo independientemente del anillo que esté unido a la estructura del núcleo. Por lo tanto, la indolina, el dihidrobenzofurano, el

dihidrobenzotiofeno y lo similar se consideran heterociclos de acuerdo con la invención. Los sistemas fusionados de un anillo arilo con un anillo heteroarilo se consideran heteroarilo independientemente del anillo que esté unido a la estructura del núcleo.

El término "ariloxi", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $–OR^g$ en donde R^g es arilo como se define en la presente anteriormente.

El término "arilalquilo" o "arilalquil-", como se usa en la presente se refiere a un alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp3, se reemplaza por un arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero sin limitarse a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-fenileten-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletilo y lo similar. El grupo arilalquilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, p. ej., la entidad alquilo del grupo arilalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la entidad arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

El término "arilalquiloxi", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-O-R^a-R^g$ en donde R^g es arilo, y R^a es alquileno como se define en la presente anteriormente.

El término "arilalquenilo" o "arilalquenil-", como se usa en la presente, se refiere a un alquenilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, se reemplaza por un arilo. El grupo arilalquenilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, p. ej., la entidad alquilo del grupo arilalquenilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la entidad arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

El término "arilalquinilo" o "arilalquinil-", como se usa en la presente, se refiere a un alquinilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, se reemplaza por un arilo. El grupo arilalquinilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, p.

ej., la entidad alquinilo del grupo arilalquinilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la entidad arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

El término ‘‘arilheteroalquilo’’ o ‘‘arilheteroalquil-’’, como se usa en la presente se refiere a un heteroalquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp3, se reemplaza por un arilo. El grupo arilheteroalquilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, p. ej., la entidad heteroalquilo del grupo arilheteroalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la entidad arilo es de 6 a 14 átomos de carbono. En algunas modalidades, el arilheteroalquilo se selecciona del grupo que comprende aril-O-alquilo, arilalquil-O-alquilo, aril-NH-alquilo, aril-N(alquilo)$_2$, arilalquil-NH-alquilo, arilalquil-N-(alquilo)$_2$, aril-S-alquilo y arilalquil-S-alquilo.

El término ‘‘arilheteroalquenilo’’ o ‘‘arilheteroalquenil-’’, como se usa en la presente, se refiere a un heteroalquenilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, se reemplaza por un arilo. El grupo arilheteroalquenilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, p. ej., la entidad heteroalquenilo del grupo arilheteroalquenilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la entidad arilo es de 6 a 14 átomos de carbono. En algunas modalidades, el arilheteroalquenilo se selecciona del grupo que comprende aril-O-alquenilo, arilalquenil-O-alquenilo, aril-NH-alquenilo, aril-N(alquenilo)$_2$, arilalquenil-NH-alquenilo, arilalquenil-N-(alquenilo)$_2$, aril-S-alquenilo y arilalquenil-S-alquenilo.

El término ‘‘arilheteroalquinilo’’ o ‘‘arilheteroalquinil-’’, como se usa en la presente, se refiere a un heteroalquinilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, se reemplaza por un arilo. El grupo arilheteroalquinilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, p. ej., la entidad heteroalquinilo del grupo arilheteroalquinilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la entidad arilo es de 6 a 14 átomos de carbono. En algunas modalidades, el arilheteroalquinilo se selecciona del grupo que comprende aril-O-alquinilo,

arilalquinil-O-alquinilo, aril-NH-alquinilo, aril-N(alquinilo)$_2$, arilalquinil-NH-alquinilo, arilalquinil-N-(alquinilo)$_2$, aril-S-alquinilo y arilalquinil-S-alquinilo.

El término "heterociclo" o "heterociclilo", como se usa en la presente se refiere a un sistema de anillo no aromático, completamente saturado o parcialmente insaturado de 3 a 18 átomos que incluye al menos un N, O, S o P (por ejemplo, monocíclico de 3 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o que comprende un total de 3 a 10 átomos de anillo). Cada anillo del heterociclo o heterocicliclo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, en donde los heteroátomos de N y S pueden opcionalmente oxidarse y los heteroátomos de N pueden opcionalmente cuaternizarse; y en donde al menos un átomo de carbono del heterocicliclo se puede oxidar para formar al menos un C=O. El heterociclo puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema del anillo, donde la valencia lo permita. Los anillos de heterociclilos o heterociclos multianillos pueden fusionarse, estar en puente y/o unidos a través de uno o más espiroátomos. Los sistemas fusionados de un heterociclo o heterociclilo con un anillo de arilo se consideran como heterociclo o heterociclilo independientemente del anillo que esté unido a la estructura central. Los sistemas fusionados de un heterociclo o heterociclilo con un anillo heteroarilo se consideran heteroarilo independientemente del anillo que esté unido a la estructura del núcleo.

Los heterociclos ilustrativos no limitantes o grupos heterocíclicos incluyen piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, 2-imidazolinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, succinimidilo, 3H-indolilo, indolinilo, isoindolinilo, cromanilo (también conocido como 3,4-dihidrobenzo[b]piranilo), 2H-pirrolilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 4H-quinolizinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo,

3,4-dihidro-2H-piranilo, 3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, 2,5-dioximidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, indolinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolin-1-ilo, tetrahidroisoquinolin-2-ilo, tetrahidroisoquinolin-3-ilo, tetrahidroisoquinolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilsulfóxido, tiomorfolin-4-ilsulfona, 1,3-dioxolanilo, 1,4-oxatianilo, 1,4-ditianilo, 1,3,5-trioxanilo, 1H-pirrolizinilo, tetrahidro-1,1-dioxotiofenilo, N-formilpiperazinilo y morfolin-4-ilo. El término ‘‘aziridinilo’’, como se usa en la presente, incluye aziridin-1-ilo y aziridin-2-ilo. El término ‘‘oxiranilo’’, como se usa en la presente, incluye oxiranil-2-ilo. El término ‘‘tiiranilo’’, como se usa en la presente, incluye tiiran-2-ilo. El término ‘‘azetidinilo’’, como se usa en la presente, incluye azetidin-1-ilo, azetidin-2-ilo y azetidin-3-ilo. El término ‘‘oxetanilo’’, como se usa en la presente, incluye oxetan-2-ilo y oxetan-3-ilo. El término ‘‘tietanilo’’, como se usa en la presente, incluye tietan-2-ilo y tietan-3-ilo. El término ‘‘pirrolidinil’’, como se usa en la presente, incluye pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo. El término ‘‘tetrahidrofuranilo’’, como se usa en la presente, incluye tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo. El término ‘‘tetrahidrotiofenilo’’, como se usa en la presente, incluye tetrahidrotiofen-2-ilo y tetrahidrotiofen-3-ilo. El término ‘‘succinimidilo’’, como se usa en la presente, incluye succinimida-1-ilo y succininmida-3-ilo. El término ‘‘dihidropirrolilo’’, como se usa en la presente, incluye 2,3-dihidropirrol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidropirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo y 2,5-dihidropirrol-5-ilo. El término ‘‘2H-pirrolilo’’, como se usa en la presente, incluye 2H-pirrol-2-ilo, 2H-pirrol-3-ilo, 2H-pirrol-4-ilo y 2H-pirrol-5-ilo. El término ‘‘3H-pirrolilo’’, como se usa en la presente, incluye 3H-pirrol-2-ilo, 3H-pirrol-3-ilo, 3H-pirrol-4-ilo y 3H-pirrol-5-ilo. El término ‘‘dihidrofuranilo’’, como se usa en la presente, incluye 2,3-dihidrofuran-2-ilo, 2,3-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidrofuran-4-ilo, 2,3-dihidrofuran-5-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-3-ilo, 2,5-dihidrofuran-4-ilo y 2,5-dihidrofuran-5-ilo. El término ‘‘dihidrotiofenilo’’, como se usa en la presente, incluye 2,3-

dihidrotiofen-2-ilo, 2,3-dihidrotiofen-3-ilo, 2,3-dihidrotiofen-4-ilo, 2,3-dihidrotiofen-5-ilo, 2,5-dihidrotiofen-2-ilo, 2,5-dihidrotiofen-3-ilo, 2,5-dihidrotiofen-4-ilo y 2,5-dihidrotiofen-5-ilo. El término ‘‘imidazolidinilo’’, como se usa en la presente, incluye imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo e imidazolidin-4-ilo. El término ‘‘pirazolidinilo’’, como se usa en la presente, incluye pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo y pirazolidin-4-ilo. El término ‘‘imidazolinilo’’, como se usa en la presente, incluye imidazolin-1-ilo, imidazolin-2-ilo, imidazolin-4-ilo e imidazolin-5-ilo. El término ‘‘pirazolinilo’’, como se usa en la presente incluye 1-pirazolin-3-ilo, 1-pirazolin-4-ilo, 2-pirazolin-1-ilo, 2-pirazolin-3-ilo, 2-pirazolin-4-ilo, 2-pirazolin-5-ilo, 3-pirazolin-1-ilo, 3-pirazolin-2-ilo, 3-pirazolin-3-ilo, 3-pirazolin-4-ilo y 3-pirazolin-5-ilo. El término ‘‘dioxolanilo’’ también conocido como ‘‘1,3-dioxolanilo’’, como se usa en la presente, incluye dioxolan-2-ilo, dioxolan-4-ilo y dioxolan-5-ilo. El término ‘‘dioxolilo’’ también conocido como ‘‘1,3-dioxolilo’’, como se usa en la presente, incluye dioxol-2-ilo, dioxol-4-ilo y dioxol-5-ilo. El término ‘‘oxazolidinilo’’, como se usa en la presente, incluye oxazolidin-2-ilo, oxazolidin-3-ilo, oxazolidin-4-ilo y oxazolidin-5-ilo. El término ‘‘isoxazolidinilo’’, como se usa en la presente, incluye isoxazolidin-2-ilo, isoxazolidin-3-ilo, isoxazolidin-4-ilo e isoxazolidin-5-ilo. El término ‘‘oxazolinilo’’, como se usa en la presente, incluye 2-oxazolinil-2-ilo, 2-oxazolinil-4-ilo, 2-oxazolinil-5-ilo, 3-oxazolinil-2-ilo, 3-oxazolinil-4-ilo, 3-oxazolinil-5-ilo, 4-oxazolinil-2-ilo, 4-oxazolinil-3-ilo, 4-oxazolinil-4-ilo y 4-oxazolinil-5-ilo. El término ‘‘isoxazolinilo’’, como se usa en la presente, incluye 2-isoxazolinil-3-ilo, 2-isoxazolinil-4-ilo, 2-isoxazolinil-5-ilo, 3-isoxazolinil-3-ilo, 3-isoxazolinil-4-ilo, 3-isoxazolinil-5-ilo, 4-isoxazolinil-2-ilo, 4-isoxazolinil-3-ilo, 4-isoxazolinil-4-ilo y 4-isoxazolinil-5-ilo. El término ‘‘tiazolidinilo’’, como se usa en la presente, incluye tiazolidin-2-ilo, tiazolidin-3-ilo, tiazolidin-4-ilo y tiazolidin-5-ilo. El término ‘‘isotiazolidinilo’’, como se usa en la presente, incluye isotiazolidin-2-ilo, isotiazolidin-3-ilo, isotiazolidin-4-ilo e isotiazolidin-5-ilo. El término ‘‘tiazolinilo’’, como se usa en la presente, incluye 2-tiazolinil-2-ilo, 2-tiazolinil-4-ilo, 2-tiazolinil-

5-ilo, 3-tiazolinil-2-ilo, 3-tiazolinil-4-ilo, 3-tiazolinil-5-ilo, 4-tiazolinil-2-ilo, 4-tiazolinil-3-ilo, 4-tiazolinil-4-ilo y 4-tiazolinil-5-ilo. El término ‘‘isotiazolinilo’’, como se usa en la presente, incluye 2-isotiazolinil-3-ilo, 2-isotiazolinil-4-ilo, 2-isotiazolinil-5-ilo, 3-isotiazolinil-3-ilo, 3-isotiazolinil-4-ilo, 3-isotiazolinil-5-ilo, 4-isotiazolinil-2-ilo, 4-isotiazolinil-3-ilo, 4-isotiazolinil-4-ilo y 4-isotiazolinil-5-ilo. El término ‘‘piperidilo’’ también conocido como ‘‘piperidinilo’’ como se usa en la presente incluye piperid-1-ilo, piperid-2-ilo, piperid-3-ilo y piperid-4-ilo. El término ‘‘dihidropiridinilo’’, como se usa en la presente, incluye 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 1,2-dihidropiridin-2-ilo, 1,2-dihidropiridin-3-ilo, 1,2-dihidropiridin-4-ilo, 1,2-dihidropiridin-5-ilo, 1,2-dihidropiridin-6-ilo, 1,4-dihidropiridin-1-ilo, 1,4-dihidropiridin-2-ilo, 1,4-dihidropiridin-3-ilo, 1,4-dihidropiridin-4-ilo, 2,3-dihidropiridin-2-ilo, 2,3-dihidropiridin-3-ilo, 2,3-dihidropiridin-4-ilo, 2,3-dihidropiridin-5-ilo, 2,3-dihidropiridin-6-ilo, 2,5-dihidropiridin-2-ilo, 2,5-dihidropiridin-3-ilo, 2,5-dihidropiridin-4-ilo, 2,5-dihidropiridin-5-ilo, 2,5-dihidropiridin-6-ilo, 3,4-dihidropiridin-2-ilo, 3,4-dihidropiridin-3-ilo, 3,4-dihidropiridin-4-ilo, 3,4-dihidropiridin-5-ilo y 3,4-dihidropiridin-6-ilo. El término ‘‘tetrahidropiridinilo’’, como se usa en la presente, incluye 1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-6-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-5-ilo y 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo. El término ‘‘tetrahidropiranilo’’ también conocido como ‘‘oxanilo’’ o ‘‘tetrahidro-2H-piranilo’’, como se usa en la presente, incluye tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo y tetrahidropiran-4-ilo. El término ‘‘2H-piranilo’’, como se usa en la presente, incluye 2H-piran-2-ilo, 2H-piran-3-ilo, 2H-piran-4-ilo, 2H-piran-5-ilo y 2H-piran-6-ilo. El término ‘‘4H-piranilo’’ como se usa en la presente incluye

4H-piran-2-ilo, 4H-piran-3-ilo y 4H-piran-4-ilo. El término ‘‘3,4-dihidro-2H-piranilo’’, como se usa en la presente, incluye 3,4-dihidro-2H-piran-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-piran-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-piran-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-piran-5-ilo y 3,4-dihidro-2H-piran-6-ilo. El término ‘‘3,6-dihidro-2H-piranilo’’, como se usa en la presente, incluye 3,6-dihidro-2H-piran-2-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-5-ilo y 3,6-dihidro-2H-piran-6-ilo. El término ‘‘tetrahidrotiofenilo’’, como se usa en la presente, incluye tetrahidrotiofen-2-ilo, tetrahidrotiofenil-3-ilo y tetrahidrotiofenil-4-ilo. El término ‘‘2H-tiopiranilo’’, como se usa en la presente, incluye 2H-tiopiran-2-ilo, 2H-tiopiran-3-ilo, 2H-tiopiran-4-ilo, 2H-tiopiran-5-ilo y 2H-tiopiran-6-ilo. El término ‘‘4H-tiopiranilo’’, como se usa en la presente, incluye 4H-tiopiran-2-ilo, 4H-tiopiran-3-ilo y 4H-tiopiran-4-ilo. El término ‘‘3,4-dihidro-2H-tiopiranilo’’, como se usa en la presente, incluye 3,4-dihidro-2H-tiopiran-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-tiopiran-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-tiopiran-5-ilo y 3,4-dihidro-2H-tiopiran-6-ilo. El término ‘‘3,6-dihidro-2H-tiopiranilo’’, como se usa en la presente, incluye 3,6-dihidro-2H-tiopiran-2-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiran-3-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiran-5-ilo y 3,6-dihidro-2H-tiopiran-6-ilo. El término ‘‘piperazinilo’’ también conocido como ‘‘piperazidinilo’’, como se usa en la presente, incluye piperazin-1-ilo y piperazin-2-ilo. El término ‘‘morfolinilo’’, como se usa en la presente, incluye morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo y morfolin-4-ilo. El término ‘‘tiomorfolinilo’’, como se usa en la presente, incluye tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo y tiomorfolin-4-ilo. El término ‘‘dioxanilo’’, como se usa en la presente, incluye 1,2-dioxan-3-ilo, 1,2-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo y 1,4-dioxan-2-ilo. El término ‘‘ditianilo’’, como se usa en la presente, incluye 1,2-ditian-3-ilo, 1,2-ditian-4-ilo, 1,3-ditian-2-ilo, 1,3-ditian-4-ilo, 1,3-ditian-5-ilo y 1,4-ditian-2-ilo. El término ‘‘oxatianilo’’, como se usa en la presente, incluye oxatian-2-ilo y oxatian-3-ilo. El término ‘‘trioxanilo’’, como se usa en la presente, incluye 1,2,3-trioxan-4-ilo, 1,2,3-trioxan-5-ilo, 1,2,4-trioxan-3-ilo, 1,2,4-trioxan-

5-ilo, 1,2,4-trioxan-6-ilo y 1,3,4-trioxan-2-ilo. El término ‘‘azepanilo’’, como se usa en la presente, incluye azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo y azepan-4-ilo. El término ‘‘homopiperazinilo’’, como se usa en la presente, incluye homopiperazin-1-ilo, homopiperazin-2-ilo, homopiperazin-3-ilo y homopiperazin-4-ilo. El término ‘‘indolinilo’’, como se usa en la presente, incluye indolin-1-ilo, indolin-2-ilo, indolin-3-ilo, indolin-4-ilo, indolin-5-ilo, indolin-6-ilo e indolin-7-ilo. El término ‘‘quinolizinilo’’, como se usa en la presente, incluye quinolizidin-1-ilo, quinolizidin-2-ilo, quinolizidin-3-ilo y quinolizidin-4-ilo. El término ‘‘isoindolinilo’’, como se usa en la presente, incluye isoindolin-1-ilo, isoindolin-2-ilo, isoindolin-3-ilo, isoindolin-4-ilo, isoindolin-5-ilo, isoindolin-6-ilo e isoindolin-7-ilo. El término ‘‘3H-indolilo’’, como se usa en la presente, incluye 3H-indol-2-ilo, 3H-indol-3-ilo, 3H-indol-4-ilo, 3H-indol-5-ilo, 3H-indol-6-ilo y 3H-indol-7-ilo. El término ‘‘quinolizinilo’’, como se usa en la presente, incluye quinolizidin-1-ilo, quinolizidin-2-ilo, quinolizidin-3-ilo y quinolizidin-4-ilo. El término ‘‘quinolizinilo’’, como se usa en la presente, incluye quinolizidin-1-ilo, quinolizidin-2-ilo, quinolizidin-3-ilo y quinolizidin-4-ilo. El término ‘‘tetrahidroquinolinilo’’, como se usa en la presente, incluye tetrahidroquinolin-1-ilo, tetrahidroquinolin-2-ilo, tetrahidroquinolin-3-ilo, tetrahidroquinolin-4-ilo, tetrahidroquinolin-5-ilo, tetrahidroquinolin-6-ilo, tetrahidroquinolin-7-ilo y tetrahidroquinolin-8-ilo. El término ‘‘tetrahidroisoquinolinilo’’, como se usa en la presente, incluye tetrahidroisoquinolin-1-ilo, tetrahidroisoquinolin-2-ilo, tetrahidroisoquinolin-3-ilo, tetrahidroisoquinolin-4-ilo, tetrahidroisoquinolin-5-ilo, tetrahidroisoquinolin-6-ilo, tetrahidroisoquinolin-7-ilo y tetrahidroisoquinolin-8-ilo. El término ‘‘cromanilo’’, como se usa en la presente, incluye croman-2-ilo, croman-3-ilo, croman-4-ilo, croman-5-ilo, croman-6-ilo, croman-7-ilo y croman-8-ilo. El término ‘‘1H-pirrolizina’’, como se usa en la presente, incluye 1H-pirrolizin-1-ilo, 1H-pirrolizin-2-ilo, 1H-pirrolizin-3-ilo, 1H-pirrolizina-5-ilo, 1H-pirrolizin-6-ilo y 1H-pirrolizin-7-ilo. El

término “3H-pirrolizina”, como se usa en la presente, incluye 3H-pirrolizin-1-ilo, 3H-pirrolizin-2-ilo, 3H-pirrolizin-3-ilo, 3H-pirrolizin-5-ilo, 3H-pirrolizin-6-ilo y 3H-pirrolizin-7-ilo.

El término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillo aromático de 5 a 18 átomos que incluye al menos un N, O, S o P, que contiene 1 o 2 anillos que se pueden fusionar entre sí o unir covalentemente, cada anillo contiene típicamente de 5 a 6 átomos; al menos uno de dichos anillos es aromático, donde los heteroátomos N y S pueden opcionalmente oxidarse y los heteroátomos N pueden opcionalmente cuaternizarse, y en donde al menos un átomo de carbono de dicho heteroarilo se puede oxidar para formar al menos un C=O. Los sistemas fusionados de un anillo heteroarilo con un anillo cicloalquilo, o un anillo cicloalquenilo, o un anillo cicloalquinilo, se consideran heteroarilo independientemente del anillo que esté unido a la estructura del núcleo. Los sistemas fusionados de un anillo heteroarilo con un heterociclo se consideran heteroarilo independientemente del anillo que esté unido a la estructura del núcleo. Los sistemas fusionados de un anillo heteroarilo con un anillo arilo se consideran heteroarilo independientemente del anillo que esté unido a la estructura del núcleo. Los ejemplos no limitantes de tal heteroarilo, incluyen: triazol-2-ilo, piridinilo, 1H-pirazol-5-ilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, tieno[3,2-b]furanilo, tieno[3,2-b]tiofenilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo, tieno[2,3-d]imidazolilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, indolilo, indolizinilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo,

benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, 2,3-dihidrobenzofuranilo, tienopiridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 6-oxopiridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 6-oxopiridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 1,3-benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo; preferentemente dicho grupo heteroarilo se selecciona del grupo que comprende piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, tiofenilo, imidazolilo, indolilo, benzimidazolilo, s-triazinilo, oxazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, triazolilo y tiazolilo; con mayor preferencia, dicho grupo heteroarilo se selecciona del grupo que comprende piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo y bencimidazolilo.

El término "pirrolilo" (también llamado azolilo), como se usa en la presente, incluye pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo y pirrol-3-ilo. El término "furanilo" (también llamado "furilo"), como se usa en la presente, incluye furan-2-ilo y furan-3-ilo (también llamado furan-2-ilo y furan-3-ilo). El término "tiofenilo" (también llamado "tienilo"), como se usa en la presente, incluye tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo (también llamado tien-2-ilo y tien-3-ilo). El término "pirazolilo" (también llamado 1H-pirazolilo y 1,2-diazolilo), como se usa en la presente, incluye pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo o 1H-pirazol-5-ilo, pirazol-4-ilo y pirazol-5-ilo. El término "imidazolilo", como se usa en la presente, incluye imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo e imidazol-5-ilo. El término "oxazolilo" (también llamado 1,3-oxazolilo), como se usa en la presente, incluye oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo. El término "isoxazolilo" (también llamado 1,2-oxazolilo), como se usa en la presente, incluye isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo e isoxazol-5-ilo. El término "tiazolilo" (también llamado 1,3-tiazolilo), como se usa en la presente, incluye tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo (también llamado 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo). El término "isotiazolilo" (también llamado 1,2-tiazolilo), como se usa en la presente, incluye isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo e isotiazol-5-ilo. El término "triazolilo", como se usa en la presente, incluye triazol-2-ilo, 1H-triazolilo y 4H-1,2,4-triazolilo, "1H-triazolilo" incluye 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ilo, 1H-1,2,3-triazol-5-

ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo y 1H-1,2,4-triazol-5-ilo. ‘‘4H-1,2,4-triazolilo’’ incluye 4H-1,2,4-triazol-4-ilo, y 4H-1,2,4-triazol-3-ilo. El término ‘‘oxadiazolilo’’, como se usa en la presente, incluye 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo. El término ‘‘tiadiazolilo’’, como se usa en la presente, incluye 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo (también llamado furazan-3-ilo) y 1,3,4-tiadiazol-2-ilo. El término ‘‘tetrazolilo’’, como se usa en la presente, incluye 1H-tetrazol-1-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo y 2H-tetrazol-5-ilo. El término ‘‘oxatriazolilo’’, como se usa en la presente, incluye 1,2,3,4-oxatriazol-5-ilo y 1,2,3,5-oxatriazol-4-ilo. El término ‘‘tiatriazolilo’’, como se usa en la presente, incluye 1,2,3,4-tiatriazol-5-ilo y 1,2,3,5-tiatriazol-4-ilo. El término ‘‘piridinilo’’ (también llamado ‘‘piridilo’’), como se usa en la presente, incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo (también llamado 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo). El término ‘‘pirimidilo’’, como se usa en la presente, incluye pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, pirimid-5-ilo y pirimid-6-ilo. El término ‘‘pirazinilo’’, como se usa en la presente, incluye pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo. El término ‘‘piridazinilo’’, como se usa en la presente, incluye piridazin-3-ilo y piridazin-4-ilo. El término ‘‘oxazinilo’’ (también llamado ‘‘1,4-oxazinilo’’), como se usa en la presente, incluye 1,4-oxazin-4-ilo y 1,4-oxazin-5-ilo. El término ‘‘dioxinilo’’ (también llamado ‘‘1,4-dioxinilo’’), como se usa en la presente, incluye 1,4-dioxin-2-ilo y 1,4-dioxin-3-ilo. El término ‘‘tiazinilo’’ (también llamado ‘‘1,4-tiazinilo’’), como se usa en la presente, incluye 1,4-tiazin-2-ilo, 1,4-tiazin-3-ilo, 1,4-tiazin-4-ilo, 1,4-tiazin-5-ilo y 1,4-tiazin-6-ilo. El término ‘‘triazinilo’’, como se usa en la presente, incluye 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,3-triazin-4-ilo y 1,2,3-triazin-5-ilo. El término ‘‘imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo’’, como se usa en la presente, incluye imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo e imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo. El término ‘‘tieno[3,2-b]furanilo’’, como se usa en la presente, incluye

tieno[3,2-b]furan-2-ilo, tieno[3,2-b]furan-3-ilo, tieno[3,2-b]furan-4-ilo y tieno[3,2-b] furan-5-ilo. El término ‘‘tieno[3,2-b]tiofenilo’’, como se usa en la presente, incluye tieno[3,2-b]tien-2-ilo, tieno[3,2-b]tien-3-ilo, tieno[3,2-b]tien-5-ilo y tieno[3,2-b]tien-6-ilo. El término ‘‘tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo’’, como se usa en la presente, incluye tieno[2,3-d][1,3]tiazol-2-ilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazol-5-ilo y tieno[2,3-d][1,3]tiazol-6-ilo. El término ‘‘tieno[2,3-d]imidazolilo’’, como se usa en la presente, incluye tieno[2,3-d]imidazol-2-ilo, tieno[2,3-d]imidazol-4-ilo y tieno[2,3-d]imidazol-5-ilo. El término ‘‘tetrazolo[1,5-a]piridinilo’’, como se usa en la presente, incluye tetrazolo[1,5-a]piridina-5-ilo, tetrazolo[1,5-a]piridina-6-ilo, tetrazolo[1,5-a]piridina-7-ilo y tetrazolo[1,5-a]piridina-8-ilo. El término ‘‘indolilo’’, como se usa en la presente, incluye indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, -indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo e indol-7-ilo. El término ‘‘indolizinilo’’, como se usa en la presente, incluye indolizin-1-ilo, indolizin-2-ilo, indolizin-3-ilo, indolizin-5-ilo, indolizin-6-ilo, indolizin-7-ilo e indolizin-8-ilo. El término ‘‘isoindolilo’’, como se usa en la presente, incluye isoindol-1-ilo, isoindol-2-ilo, isoindol-3-ilo, isoindol-4-ilo, isoindol-5-ilo, isoindol-6-ilo e isoindol-7-ilo. El término ‘‘benzofuranilo’’ (también llamado benzo[b]furanilo), como se usa en la presente, incluye benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, benzofuran-4-ilo, benzofuran-5-ilo, benzofuran-6-ilo y benzofuran-7-ilo. El término ‘‘isobenzofuranilo’’ (también llamado benzo[c]furanilo), como se usa en la presente, incluye isobenzofuran-1-ilo, isobenzofuran-3-ilo, isobenzofuran-4-ilo, isobenzofuran-5-ilo, isobenzofuran-6-ilo e isobenzofuran-7-ilo. El término ‘‘benzotiofenilo’’ (también llamado benzo[b]tienilo), como se usa en la presente, incluye 2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-benzo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo y -7-benzo[b]tiofenilo (también llamado benzotien-2-ilo, benzotien-3-ilo, benzotien-4-ilo, benzotien-5-ilo, benzotien-6-ilo y benzotien-7-ilo). El término ‘‘isobenzotiofenilo’’ (también llamado benzo[c]tienilo), como se usa en la presente, incluye isobenzotien-1-ilo, isobenzotien-3-ilo, isobenzotien-4-ilo, isobenzotien-5-ilo, isobenzotien-6-ilo e isobenzotien-7-ilo. El término

“indazolilo” (también llamado 1H-indazolilo o 2-azaindolilo), como se usa en la presente, incluye 1H-indazol-1-ilo, 1H-indazol-3-ilo, 1H-indazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-7-ilo, 2H-indazol-2-ilo, 2H-indazol-3-ilo, 2H-indazol-4-ilo, 2H-indazol-5-ilo, 2H-indazol-6-ilo y 2H-indazol-7-ilo. El término “bencimidazolilo”, como se usa en la presente, incluye bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-4-ilo, bencimidazol-5-ilo, bencimidazol-6-ilo y bencimidazol-7-ilo. El término “1,3-benzoxazolilo”, como se usa en la presente, incluye 1,3-benzoxazol-2-ilo, 1,3-benzoxazol-4-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo y 1,3-benzoxazol-7-ilo. El término “1,2-benzisoxazolilo”, como se usa en la presente, incluye 1,2-benzisoxazol-3-ilo, 1,2-benzisoxazol-4-ilo, 1,2-benzisoxazol-5-ilo, 1,2-benzisoxazol-6-ilo y 1,2-benzisoxazol-7-ilo. El término “2,1-benzisoxazolilo”, como se usa en la presente, incluye 2,1-benzisoxazol-3-ilo, 2,1-benzisoxazol-4-ilo, 2,1-benzisoxazol-5-ilo, 2,1-benzisoxazol-6-ilo y 2,1-benzisoxazol-7-ilo. El término “1,3-benzotiazolilo”, como se usa en la presente, incluye 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1,3-benzotiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo y 1,3-benzotiazol-7-ilo. El término “1,2-benzoisotiazolilo”, como se usa en la presente, incluye 1,2-benzisotiazol-3-ilo, 1,2-benzisotiazol-4-ilo, 1,2-benzisotiazol-5-ilo, 1,2-benzisotiazol-6-ilo y 1,2-benzisotiazol-7-ilo. El término “2,1-benzoisotiazolilo”, como se usa en la presente, incluye 2,1-benzisotiazol-3-ilo, 2,1-benzisotiazol-4-ilo, 2,1-benzisotiazol-5-ilo, 2,1-benzisotiazol-6-ilo y 2,1-benzisotiazol-7-ilo. El término “benzotriazolilo”, como se usa en la presente, incluye benzotriazol-1-ilo, benzotriazol-4-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzotriazol-6-ilo y benzotriazol-7-ilo. El término “1,2,3-benzoxadiazolilo”, como se usa en la presente, incluye 1,2,3-benzoxadiazol-4-ilo, 1,2,3-benzoxadiazol-5-ilo, 1,2,3-benzoxadiazol-6-ilo y 1,2,3-benzoxadiazol-7-ilo. El término “2,1,3-benzoxadiazolilo”, como se usa en la presente, incluye 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-6-ilo y 2,1,3-benzoxadiazol-7-ilo. El término “1,2,3-benzotiadiazolilo”, como se usa en la presente, incluye 1,2,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,2,3-

benzotiadiazol-5-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-6-ilo y 1,2,3-benzotiadiazol-7-ilo. El término "2,1,3-benzotiadiazolilo", como se usa en la presente, incluye 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-6-ilo y 2,1,3-benzotiadiazol-7-ilo. El término "tienopiridinilo", como se usa en la presente, incluye tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo y tieno[3,2-b]piridinilo. El término "purinilo", como se usa en la presente, incluye purin-2-ilo, purin-6-ilo, purin-7-ilo y purin-8-ilo. El término "imidazo[1,2-a]piridinilo", como se usa en la presente, incluye imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo e imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo. El término "1,3-benzodioxolilo", como se usa en la presente, incluye 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-6-ilo y 1,3-benzodioxol-7-ilo. El término "quinolinilo", como se usa en la presente, incluye quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo. El término "isoquinolinilo", como se usa en la presente, incluye isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo e isoquinolin-8-ilo. El término "cinolinilo", como se usa en la presente, incluye cinolin-3-ilo, cinolin-4-ilo, cinolin-5-ilo, cinolin-6-ilo, cinolin-7-ilo y cinolin-8-ilo. El término "quinazolinilo", como se usa en la presente, incluye quinazolin-2-ilo, quinazolin-4-ilo, quinazolin-5-ilo, quinazolin-6-ilo, quinazolin-7-ilo y quinazolin-8-ilo. El término "quinoxalinilo", como se usa en la presente, incluye quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo y quinoxalin-6-ilo.

Los términos heteroarilo y heterociclo o heterociclico, como se usa en la presente, incluyen a manera de ejemplo y no de limitación estos grupos descritos en Paquette, Leo A. "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta la actualidad), en particular

los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; Katritzky, Alan R., Rees, C.W. y Scriven, E. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (Pergamon Press, 1996); y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566.

El término "heterocicliloxi" o "heterociclooxi", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula -O-R^i en donde R^i es heterociclilo como se define en la presente anteriormente.

El término "heterociclilalquiloxi" o "heterocicleoxi", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula -O-R^a-R^i en donde R^i es heterociclilo, y R^a es alquilo como se define en la presente anteriormente.

El término "heteroariloxi", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula -O-R^k en donde R^k es heteroarilo como se define en la presente anteriormente.

El término "heteroarilalquiloxi", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula -O-R^a-R^i en donde R^i es heteroarilo, y R^a es alquilo como se define en la presente anteriormente.

El término "heterociclilalquilo" o "heterociclo-alquilo", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp3, se reemplaza con un heterociclilo. Un ejemplo no limitante de un grupo heterociclilalquilo o heterociclo-alquilo es 2-piperidinilmetileno. El grupo heterociclilalquilo o heterociclo-alquilo puede comprender de 6 a 20 átomos, p. ej., la entidad alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la entidad heterociclilo es de 3 a 14 átomos.

El término "heterociclilalquenilo" o "heterociclil-alquenilo", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un alquenilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, está sustituido por un heterociclilo. El grupo heterociclilalquenilo o heterociclo-alquenilo puede estar compuesto de 6 a 20 átomos, p. ej., la entidad alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y la entidad heterociclilo tiene de 3 a 14 átomos.

El término “heterociclilalquinilo” o “heterociclo-alquinilo”, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un alquinilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza por un heterociclilo. El grupo heterociclilalquinilo o heterociclo-alquinilo puede comprender de 6 a 20 átomos, p. ej., la entidad alquinilo puede comprender de 2 a 6 átomos de carbono y la entidad heterociclilo puede comprender de 3 a 14 átomos.

El término “heterociclilheteroalquilo” o “heterociclo-heteroalquilo”, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un heteroalquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp3, se reemplaza por un heterociclo. El grupo heterociclilheteroalquilo o heterociclo-heteroalquilo puede comprender de 6 a 20 átomos, p. ej., la entidad heteroalquilo puede comprender de 1 a 6 átomos de carbono y la entidad heterociclilo puede comprender de 3 a 14 átomos. En algunas modalidades, heterociclilheteroalquilo o heterociclo-heteroalquilo se selecciona del grupo que comprende heterociclil-O-alquilo, heterociclilalquil-O-alquilo, heterociclil-NH-alquilo, heterociclil-N(alquilo)$_2$, heterociclilalquil-NH-alquilo, heterociclilalquil-N-(alquilo)$_2$, heterocicil-S-alquilo y heterocicilalquil-S-alquilo.

El término “heterociclilheteroalquenilo” o “heterociclil-heteroalquenilo”, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un heteroalquenilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, se reemplaza por un heterociclilo. El grupo heterociclilheteroalquenilo o heterociclo-heteroalquenilo puede comprender de 6 a 20 átomos, p. ej., la entidad heteroalquenilo puede comprender de 2 a 6 átomos de carbono y la entidad heterociclilo puede comprender de 3 a 14 átomos. En algunas modalidades, heterociclil-heteroalquenilo o heterociclo-heteroalquenilo se selecciona del grupo que comprende heterociclil-O-alquenilo, heterociclilalquil-O-alquenilo, heterociclil-NH-

alquenilo, heterociclil-N(alquenilo)$_2$, heterociclilalquil-NH-alquenilo, heterociclilalquil-N-(alquenilo)$_2$, heterociclil-S-alquenilo y heterociclilalkenil-S-alquenilo.

El término "heterociclilheteroalquinilo" o "heterociclilo-heteroalquinilo" como grupo o parte de un grupo se refiere a un heteroalquinilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, se sustituye por un heterociclilo. El grupo heterociclilheteroalquinilo o heterociclil-heteroalquinilo puede comprender de 6 a 20 átomos, p. ej., la entidad heteroalquinilo puede comprender de 2 a 6 átomos de carbono y la entidad heterociclilo puede comprender de 3 a 14 átomos. En algunas modalidades, el heterociclil-heteroalquinilo se selecciona del grupo que comprende heterociclil-O-alquinilo, heterociclilalquinil-O-alquinilo, heterociclil-NH-alquinilo, heterociclil-N(alquinilo)$_2$, heterociclilalquinil-NH-alquinilo, heterociclilalquinil-N-(alquinilo)$_2$, heterociclil-S-alquinilo, y heterociclilalquinil-S-alquinilo.

El término "heteroarilalquilo" como grupo o parte de un grupo se refiere a un alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp3, se reemplaza por un heteroarilo. Un ejemplo de un grupo heteroarilalquilo es 2-piridil-metileno. El grupo heteroarilalquilo puede comprender de 6 a 20 átomos, p. ej., la entidad alquilo del grupo heteroarilalquilo puede comprender de 1 a 6 átomos de carbono y la entidad heteroarilo puede comprender de 5 a 14 átomos.

El término "heteroarilalquenilo", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un alquenilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, se reemplaza por un heteroarilo. El grupo heteroaril-alquenilo puede comprender de 6 a 20 átomos, p. ej., la entidad alquenilo del grupo heteroaril-alquenilo puede comprender de 2 a 6 átomos de carbono y la entidad heteroarilo puede comprender de 5 a 14 átomos.

El término “heteroarilalquinilo”, como grupo o parte de un grupo como se usa en la presente, se refiere a un alquinilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, se reemplaza por un heteroarilo. El grupo heteroarilalquinilo comprende de 6 a 20 átomos, p. ej., la entidad alquinilo del grupo heteroaril-alquinilo es de 2 a 6 átomos de carbono y la entidad heteroarilo es de 5 a 14 átomos.

El término “heteroarilheteroalquilo”, como grupo o parte de un grupo como se usa en la presente, se refiere a un heteroalquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp3, se reemplaza con un heteroarilo. El grupo heteroarilheteroalquilo comprende de 7 a 20 átomos, p. ej., la entidad heteroalquilo del grupo heteroaril-heteroalquilo es de 2 a 6 átomos de carbono y la entidad heteroarilo es de 5 a 14 átomos. En algunas modalidades, el heteroaril-heteroalquilo se selecciona del grupo que comprende heteroaril-O-alquilo, heteroarilalquil-O-alquilo, heteroaril-NH-alquilo, heteroaril-N(alquilo)$_2$, heteroarilalquil-NH-alquilo, heteroarilalquil-N-(alquilo)$_2$, heteroaril-S-alquilo y heteroarilalquil-S-alquilo.

El término “heteroarilheteroalquenilo”, como grupo o parte de un grupo, tal como se usa en la presente, se refiere a un heteroalquenilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza por un heteroarilo. El grupo heteroarilheteroalquenilo comprende de 8 a 20 átomos, p. ej., la entidad heteroalquenilo del grupo heteroarilheteroalquenilo es de 3 a 6 átomos de carbono y la entidad heteroarilo es de 5 a 14 átomos. En algunas modalidades, el heteroarilheteroalquenilo se selecciona del grupo que comprende heteroaril-O-alquenilo, heteroarilalquenil-O-alquenilo, heteroaril-NH-alquenilo, heteroaril-N(alquenilo)$_2$, heteroarilalquenil-NH-alquenilo, heteroarilalquenil-N-(alquenilo)$_2$, heteroaril-S-alquenilo y heteroarilalquenil-S-alquenilo.

El término "heteroarilheteroalquinilo", como grupo o parte de un grupo, tal como se usa en la presente, se refiere a un heteroalquinilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza por un heteroarilo. El grupo heteroarilheteroalquinilo comprende de 8 a 20 átomos, p. ej., la entidad heteroalquinilo del grupo heteroarilheteroalquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y la entidad heteroarilo tiene de 5 a 14 átomos. En algunas modalidades, el heteroarilheteroalquinilo se selecciona del grupo que comprende heteroaril-O-alquinilo, heteroarilalquinil-O-alquinilo, heteroaril-NH-alquinilo, heteroaril-N(alquinilo)$_2$, heteroarilalquinil-NH-alquinilo, heteroarilalquinil-N-(alquinilo)$_2$, heteroaril-S-alquinilo y heteroarilalquinil-S-alquinilo.

A manera de ejemplo, los anillos heteroarilo o heterocíclicos (o heterociclos) unidos por carbono se pueden unir en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3 o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Aun más comúnmente, los heteroarilos y heterociclilos unidos al carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo. A manera de ejemplo, los anillos heterocíclicos unidos a nitrógeno se unen a la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o β-carbolina. Aun más

comúnmente, los heteroarilos o heterociclilos unidos a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetedilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

Como se usa en la presente y a menos que se de cualquier otra manera, los términos ‘‘alcoxi’’, ‘‘cicloalcoxi’’, ‘‘ariloxi’’, ‘‘arilalquiloxi’’, ‘‘heteroariloxi’’, ‘‘heterocicliloxi’’, ‘‘alquiltio’’, ‘‘cicloalquiltio’’, ‘‘ariltio’’, ‘‘arilalquiltio’’, ‘‘heteroariltio’’ y ‘‘heterociciltio’’ se refieren a sustituyentes en donde un grupo alquilo, respectivamente un cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heterocicilo (cada uno de ellos tal como se define en la presente), se une a un átomo de oxígeno o de azufre mediante un enlace simple, tal como por ejemplo, pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, tioetilo, tiometilo, feniloxi, benciloxi, mercaptobencilo y lo similar. Las mismas definiciones se aplicarán a alquenilo y alquinilo en lugar de alquilo.

El término ‘‘alquiltio’’, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula –S-R^b en donde R^b es alquilo como se define en la presente anteriormente. Los ejemplos no limitativos de grupos alquiltio incluyen metiltio (-SCH_3), etiltio (-SCH_2CH_3), n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio y lo similar.

El término ‘‘alqueniltio’’, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula –S-R^d en donde R^d es alquenilo como se define en la presente anteriormente.

El término ‘‘alquiniltio’’, como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula –S-R^e en donde R^e es alquinilo como se define en la presente anteriormente.

El término ‘‘ariltio’’, como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula –S-R^g en donde R^g es arilo como se define en la presente anteriormente.

El término ‘‘arilalquiltio’’, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula -S-R^a-R^g en donde R^a es alquileno y R^g es arilo como se define en la presente anteriormente.

El término ‘‘heterociclotio’’, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula –S-R^i en donde R^i es heterociclilo como se define en la presente anteriormente.

El término ‘‘heteroariltio’’, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula –S-R^k en donde R^k es heteroarilo como se define en la presente anteriormente.

El término ‘‘heterociclilalquiltio’’, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula -S-R^a-R^i en donde R^a es alquileno y R^i es heterociclilo como se define en la presente anteriormente.

El término ‘‘heteroarilalquiltio’’, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo que tiene la fórmula -S-R^a-R^k en donde R^a es alquileno y R^k es heteroarilo como se define en la presente anteriormente.

El término ‘‘mono o dialquilamino’’, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de fórmula -N(R^o)(R^b) en donde R^o es hidrógeno, o alquilo, R^b es alquilo. Por lo tanto, los alquilamino incluyen el grupo monoalquilamino (p. ej., el grupo monoalquilamino tal como el metilamino y el etilamino) y el grupo dialquilamino (p. ej., el grupo dialquilamino tal como el dimetilamino y el dietilamino). Los ejemplos no limitantes de grupos mono o dialquilamino adecuados incluyen *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamino, *i*-butilamino, s-*sec*-butilamino, *t*-butilamino, pentilamino, *n*-hexilamino, di-*n*-propilamino, di-*i*-propilamino, etilmetilamino, metil-*n*-propilamino, metil-*i*-propilamino, *n*-butilmetilamino, *i*-butilmetilamino, *t*-butilmetilamino, etil-*n*-propilamino, etil-*i*-propilamino, *n*-butiletilamino, i-butiletilamino, *t*-butiletilamino, di-*n*-butilamino, di-*i*-butilamino, metilpentilamino, metilhexilamino, etilpentilamino, etilhexilamino, propilpentilamino, propilhexilamino y lo similar.

El término ‘‘mono o diarilamino’’, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de fórmula -N(R^q)(R^r) en donde R^q y R^r se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, arilo o alquilo, en donde al menos uno de R^q o R^r es arilo.

El término ‘‘mono o diheteroarilamino’’, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de fórmula -N(R^u)(R^v) en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, heteroarilo o alquilo, en donde al menos uno de R^u o R^v es heteroarilo como se define en la presente.

El término ‘‘mono o diheterociclilamino’’, como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de fórmula -N(R^w)(R^x) en donde R^w y R^x se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, heterociclilo o alquilo, en donde al menos uno de R^w o R^x es heterociclilo como se define en la presente.

Como se usa en la presente y a menos que se indique de cualquier otra manera, el término halógeno significa cualquier átomo seleccionado del grupo que consiste en flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I).

La terminología con respecto a un grupo químico ‘‘que opcionalmente incluye uno o más heteroátomos, dichos heteroátomos seleccionados entre los átomos que consisten en O, S y N’’, como se usa en la presente, se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de carbono se reemplazan por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre y, por lo tanto, incluye, dependiendo del grupo al que se haga referencia, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, cicloheteroalquinilo, heteroarilo, arilheteroalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquinilo, entre otros. Este término comprende, por lo tanto, dependiendo del grupo al que se refiera, como ejemplo alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquil-O-alquileno, alquenil-O-alquileno, arilalcoxi, benciloxi, heteroarilheteroalquilo, heterociclilheteroalquilo, heteroaril-alcoxi, heterociclil-alcoxi, entre otros. A manera de ejemplo, la terminología ‘‘alquilo que opcionalmente incluye uno o más

heteroátomos, dichos heteroátomos seleccionados entre los átomos que consisten en O, S y N'' se refiere, por lo tanto, a heteroalquilo, es decir, un alquilo que comprende uno o más heteroátomos en la cadena de hidrocarburos, mientras que los heteroátomos pueden ubicarse al principio de la cadena de hidrocarburos, en la cadena de hidrocarburos o al final de la cadena de hidrocarburos. Los ejemplos de heteroalquilo incluyen metoxi, metiltio, etoxi, propoxi, CH_3-O-CH_2-, CH_3-S-CH_2-, CH_3-CH_2-O-CH_2-, CH_3-NH-, $(CH_3)_2$-N-, $(CH_3)_2$-CH_2-NH-CH_2-CH_2-, entre muchos otros ejemplos. A manera de ejemplo, la terminología ''arilalquileno que opcionalmente incluye uno o más heteroátomos en la cadena de alquileno, dichos heteroátomos seleccionados entre los átomos que consisten en O, S y N'' se refiere, por lo tanto, a arilheteroalquileno, es decir, un arilalquileno que comprende uno o más heteroátomos en la cadena de hidrocarburos, mientras que los heteroátomos pueden ubicarse al principio de la cadena de hidrocarburos, en la cadena de hidrocarburos o al final de la cadena de hidrocarburos. ''Arilheteroalquileno'' incluye ariloxi, arilalcoxi, aril-alquil-NH- y lo similar, y los ejemplos son feniloxi, benciloxi, aril-CH_2-S-CH_2-, aril-CH_2-O-CH_2-, aril-NH-CH_2- entre muchos otros ejemplos. Lo mismo cuenta para ''heteroalquenileno'', ''heteroalquinileno'', y otros términos usados en la presente cuando se hace referencia a ''que opcionalmente incluye uno o más heteroátomos, dichos heteroátomos seleccionados entre los átomos que consisten en O, S y N''.

La terminología con respecto a un grupo químico ''en donde opcionalmente dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho grupo pueden tomarse juntos para formar un =O o =S'' como se usa en la presente, se refiere a un grupo donde dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho grupo se toman juntos para formar =O o =S. A manera de ejemplo, la terminología se refiere a ''un alquilo en donde opcionalmente dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo

de dicho alquilo pueden tomarse juntos para formar un =O o =S", incluye entre otros ejemplos CH_3-C(O)-CH_2-, CH_3-C(O)-, CH_3-C(S)-CH_2-, CH_3-$S(O)_2$-CH_2- y $(CH_3)_2$-CH_2-C(O)-CH_2-CH_2-.

La combinación para un grupo "que opcionalmente incluye uno o más heteroátomos, dichos heteroátomos seleccionados entre los átomos que consisten en O, S y N" y "en donde opcionalmente dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho grupo pueden tomarse juntos para formar un =O o =S" puede combinar los dos aspectos descritos en la presente anteriormente e incluye, si el grupo al que se hace referencia es alquilo, entre otros ejemplos CH_3-C(O)O-, CH_3-C(O)O-CH_2-, CH_3-NH-C(O)-, CH_3-C(O)-NH- CH_3-NH-C(O)-CH_2-, CH_3-NH-C(S)-CH_2-, CH_3-NH-C(S)-NH-CH_2-, CH_3-NH-$S(O)_2$- y CH_3-NH-$S(O)_2$-NH-CH_2-.

El término "enlace simple", como se usa en la presente para un grupo de enlace, es decir, de manera que se selecciona un determinado grupo de enlace a partir de un enlace simple, etc., en las fórmulas en la presente, se refiere a una molécula en donde el grupo de enlace no está presente y, por lo tanto, se refiere a compuestos con un enlace directo mediante un enlace simple entre las dos entidades que están unidas por el grupo de enlace.

Como se usa en la presente con respecto a un grupo sustituyente, y a menos que se indique de cualquier otra manera, los términos "sustituido", tal como "alquilo sustituido", "alquenilo sustituido", "alquinilo sustituido", "arilo sustituido", "heteroarilo sustituido", "heterociclilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heteroaril-alquilo sustituido", "heterociclilalquilo sustituido" y lo similar, se refieren a las estructuras químicas definidas en la presente, y en donde dicho grupo alquilo, alquenilo, alquinilo y/o dicho arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden opcionalmente sustituirse con uno o más sustituyentes (preferentemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6), lo que significa que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente con al menos un sustituyente. Los sustituyentes típicos incluyen,

pero sin limitarse a, y en una modalidad particular dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, amino, hidroxilo, sulfhidrilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alquiniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquilalquinilo, heteroarilalquilo, heterociclalquenilo, heterociclalquenilo y heteroarilalquinilo, heterociclilalquinilo, -X, -Z, $-O^-$, -OZ, =O, -SZ, $-S^-$, =S, $-NZ_2$, $-N^+Z_3$, =NZ, =N-OZ, $-CX_3$ (p. ej., trifluorometilo), -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -N=C=S, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, -NZC(O)Z, -NZC(S)Z, $-NZC(O)O^-$, -NZC(O)OZ, -NZC(S)OZ, -NZC(O)NZZ, NZC(NZ)Z, NZC(NZ)NZZ, -C(O)NZZ, -C(NZ)Z, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OZ$, $-S(O)_2Z$, $-OS(O)_2OZ$, $-OS(O)_2Z$, $-OS(O)_2O^-$, $-S(O)_2NZZ$, -S(O)(NZ)Z, -S(O)Z, $-OP(O)(OZ)_2$, $-P(O)(OZ)_2$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OZ)(O^-)$, $-P(O)(OH)_2$, -C(O)Z, -C(O)X, -C(S)Z, -C(O)OZ, $-C(O)O^-$, -C(S)OZ, -C(O)SZ, -C(S)SZ, -C(O)NZZ, -C(S)NZZ, -C(NZ)NZZ, -OC(O)Z, -OC(S)Z, $-OC(O)O^-$, -OC(O)OZ, -OC(S)OZ, en donde cada X es independientemente un halógeno seleccionado de F, Cl, Br o I; y cada Z es independientemente -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, grupo protector o entidad profármaco, mientras que dos Z unidos a un átomo de nitrógeno pueden tomarse juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroarilo, o heterociclilo. Los grupos alquil(eno), alquenil(eno) y alquinil(eno) también pueden sustituirse de manera similar.

Cualquier designación de sustituyente que se encuentre en más de un sitio en un compuesto de esta invención deberá seleccionarse de manera independiente.

Los sustituyentes se designan opcionalmente con o sin enlaces. Independientemente de las indicaciones de enlace, si un sustituyente es polivalente

(basado en su posición en la estructura referida), entonces se pretenden todas y cada una de las orientaciones posibles del sustituyente.

Como se usa en la presente y a menos que se indique de cualquier otra manera, el término "solvato" incluye cualquier combinación que pueda formarse por un derivado de esta invención con un disolvente inorgánico adecuado (p. ej., hidratos) o disolvente orgánico, tal como, pero sin limitarse a, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, nitrilos y lo similar.

El término "heteroátomo(s)" como se usa en la presente significa un átomo seleccionado de nitrógeno, que se puede cuaternizar; oxígeno; y azufre, que incluye sulfóxido y sulfona.

El término "hidroxi", como se usa en la presente, significa -OH.

El término "carbonilo", como se usa en la presente, significa átomo de carbono unido al oxígeno con un doble enlace, es decir, C═O.

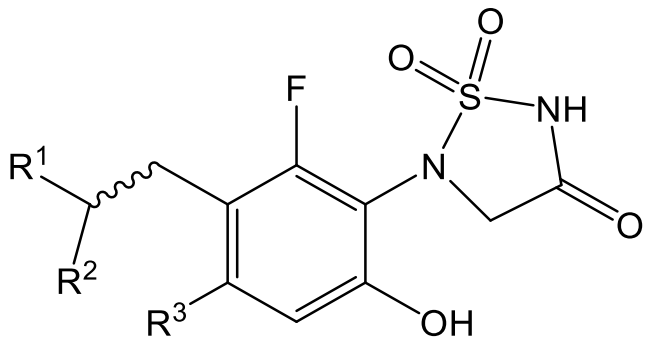
El término "amino", como se usa en la presente, se refiere a un grupo $-NH_2$.

La presente invención proporciona compuestos novedosos que se ha demostrado que poseen actividad inhibidora de PTPN2 y/o PTPN1. Por lo tanto, estos compuestos constituyen una clase útil de nuevos compuestos potentes que se pueden usar en el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por PTPN2 y/o PTPN1 en sujetos, más específicamente para el tratamiento y/o prevención de cáncer y enfermedades metabólicas, entre otras enfermedades.

La presente invención se relaciona además con los compuestos para usar como medicamentos y a su uso para la elaboración de medicamentos para tratar y/o prevenir el cáncer o enfermedades metabólicas. La presente invención se relaciona con los compuestos para usar como medicamentos para tratar y/o prevenir enfermedades mediadas por PTPN2 y/o PTPN1 tales como cáncer o enfermedades metabólicas en animales, mamíferos, más en particular en humanos. La invención también se refiere a

métodos para preparar todos estos compuestos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden en una cantidad efectiva. La presente invención también se relaciona con un método para el tratamiento o la prevención del cáncer o de enfermedades metabólicas en humanos mediante la administración de uno o más de tales compuestos, opcionalmente en combinación con uno o más medicamentos, a un paciente que lo necesita. La presente invención también se relaciona con los compuestos para uso veterinario y a su uso como medicamentos para la prevención o tratamiento de enfermedades en un mamífero no humano, tales como cáncer y enfermedades metabólicas en mamíferos no humanos.

Más particularmente, los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula (I) y cualquier subgrupo de estos como se describe en la presente, una forma estereo-isomérica, un tautómero, una sal (en particular una sal farmacéuticamente aceptable), solvato, polimorfo y/o profármaco de estos,



(I)

en donde:

- ∿∿∿ representa un doble enlace (═══) o un triple enlace (≡≡≡);

- R^1 se selecciona de alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; cicloalquilalquilo;

cicloalquenilalquilo; cicloalquinilalquilo; cicloalquilheteroalquilo; cicloalquenilheteroalquilo; cicloalquinilheteroalquilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; heteroarilalquilo; heterociclilalquilo; arilheteroalquilo; heteroarilheteroalquilo; y heterociclilheteroalquilo;

por lo que cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquinilalquilo, cicloalquilheteroalquilo, cicloalquenilheteroalquilo, cicloalquinilheteroalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, y heterociclilheteroalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más R^4;

- cuando ~~~ es un triple enlace, entonces R^2 no está presente; cuando ~~~ es un doble enlace, entonces R^2 se selecciona de hidrógeno; alquilo y halógeno; o R^2 se puede tomar junto con R^1 para formar un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un cicloalquenilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un cicloalquinilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros;
- R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;
- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; $-S(O)(NZ^3)Z^1$; $-S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; $-C(O)H$; $-C(O)Z^2$; $-C(O)OH$; $-C(O)OZ^1$; $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; $-P(O)Z^3Z^4$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está

sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, -OCF3, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo;

heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$.

Está claro a partir de la descripción de la invención que en la fórmula (I) y otras fórmulas y modalidades relevantes en la presente, R^1 no está sustituido o está sustituido con uno o más R^4 y que en la fórmula (I) y otras fórmulas y modalidades relevantes en la presente cuando ∿∿∿ es un enlace doble, R^2 se selecciona de hidrógeno; alquilo y halógeno, o R^2 pueden tomarse junto con R^1 para formar un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7

miembros; un cicloalquenilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un cicloalquinilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

en donde dicho cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cicloalquenilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cicloalquinilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o más R^4, lo que significa que uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono o heteroátomos tal como el átomo de nitrógeno, son cada uno reemplazados independientemente con uno o más sustituyentes R^4; en donde

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; $-S(O)(NZ^3)Z^1$; $-S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; $-C(O)H$; $-C(O)Z^2$; $-C(O)OH$; $-C(O)OZ^1$; - $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; $-P(O)Z^3Z^4$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

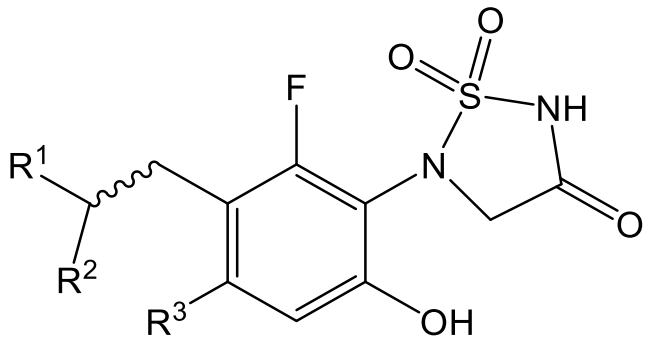
en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo,

heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, $-N(alquilo)_2$, $-S(O)_2$alquilo, y $-NHS(O)_2$alquilo;

- o dos R^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo de 4, 5, 6, o 7 miembros o un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros, en donde dicho heterociclo y cicloalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, $-N(alquilo)_2$, $-S(O)_2$alquilo y $-NHS(O)_2$alquilo.

Las declaraciones (características) y modalidades preferidas o particulares de los compuestos de esta invención se establecen en la presente anteriormente. Cada declaración, aspecto y modalidad de la invención así definida puede combinarse con cualquier otra declaración, aspecto y/o modalidad, a menos que se indique claramente lo contrario. Particularmente, cualquier característica indicada como preferida, particular o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o declaración indicada como preferida, particular o ventajosa. A continuación, la presente invención se captura en particular por una cualquiera o cualquier combinación de uno o más de las declaraciones y modalidades enumeradas a continuación, con cualquier otra declaración y/o modalidad (que no estén numeradas).

A1. Un compuesto de la Fórmula (I), una forma estereoisomérica, un tautómero, una sal (en particular una sal farmacéuticamente aceptable), un solvato, un hidrato, un polimorfo, un isótopo, y/o un profármaco de este,



(I)

en donde:

- ∿ representa un doble enlace (═) o un triple enlace (≡);

- R^1 se selecciona de alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; cicloalquilalquilo; cicloalquenilalquilo; cicloalquinilalquilo; cicloalquilheteroalquilo; cicloalquenilheteroalquilo; cicloalquinilheteroalquilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; heteroarilalquilo; heterociclilalquilo; arilheteroalquilo; heteroarilheteroalquilo; y heterociclilheteroalquilo;

  por lo que cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquinilalquilo, cicloalquilheteroalquilo, cicloalquenilheteroalquilo, cicloalquinilheteroalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, y heterociclilheteroalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más R^4;

- cuando ∿ es un triple enlace, entonces R^2 no está presente; cuando ∿ es un doble enlace, entonces R^2 se selecciona de hidrógeno; alquilo y halógeno;

- R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; -SCF_3; -SF_5; -CF_3; -OCF_3; -CHF_2; -$OCHF_2$; ciano; nitro; -OZ^1; -SZ^1; -$S(O)Z^1$; -$S(O)_2Z^2$; -$S(O)_2NZ^3Z^4$; -$S(O)(NZ^3)Z^1$; -$S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; -C(O)H; -$C(O)Z^2$; -C(O)OH; -$C(O)OZ^1$; -$C(O)NZ^3Z^4$; -NZ^3Z^4; -$NZ^3S(O)_2Z^1$; -$NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; -$NZ^3C(O)OZ^1$; -$NZ^3C(O)Z^1$; -$NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; -$P(O)Z^3Z^4$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; heterociclilheteroalquinilo; alquil-oxi-alquilo; (mono o di)alquilamino; (mono o di)alquil-amino-alquilo; alquiltio; y alquil-tio-alquilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo, heterociclilheteroalquinilo, alquil-oxi-alquilo, (mono o di)alquilamino, (mono o di)alquil-amino-alquilo, alquiltio, y alquil-tio-alquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, -CF_3, -O-alquilo, -OCF_3, -CHF_2; -$OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, -NH_2, -NHalquilo, -N(alquilo)$_2$, -$S(O)_2$alquilo, y -$NHS(O)_2$alquilo;

- o dos R^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo de 4, 5, 6, o 7 miembros o un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros, en donde dicho heterociclo y cicloalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, $-N(alquilo)_2$, $-S(O)_2$alquilo, y $-NHS(O)_2$alquilo;

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo;

arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo,

arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

preferentemente en donde "heteroalquilo", como grupo o parte de un grupo, se selecciona del grupo que comprende alquiloxi, alquil-oxi-alquilo, (mono o di)alquilamino, (mono o di)alquil-amino-alquilo, alquiltio y alquil-tio-alquilo;

preferentemente en donde "heteroalquenilo", como grupo o parte de un grupo, se selecciona del grupo que comprende alqueniloxi, alquenil-oxi-alquenilo, alquil-oxi-alquenilo, alquenil-oxi-alquilo, (mono o di)alquenilamino, (alquil)(alquenil)amino, (mono o di)alquenil-amino-alquenilo, (mono o di)alquil-amino-alquenilo, (mono o di)alquenil-amino-alquilo, (alquil)(alquenil)amino-alquenilo, (alquil)(alquenil)amino-alquilo, alqueniltio, alquenil-tio-alquilo, alquil-tio-alquenilo y alquenil-tio-alquenilo;

preferentemente en donde "heteroalquinilo" como grupo o parte de un grupo se selecciona del grupo que comprende alquiniloxi, alquinil-oxi-alquinilo, alquil-oxi-

alquinilo, alquinil-oxi-alquilo, (mono o di)alquinilamino, (alquil)(alquinil)amino, (mono o di)alquinil-amino-alquinilo, (mono o di)alquil-amino-alquinilo, (mono o di)alquinil-amino-alquilo, (alquil)(alquinil)amino-alquinilo, (alquil)(alquinil)amino-alquilo, alquiniltio, alquinil-tio-alquilo, alquil-tio-alquinilo y alquinil-tio-alquinilo;

En algunas modalidades preferidas:

- R^1 se selecciona de alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; cicloalquilo C_{3-9}-alquilo C_{1-6}; cicloalquenilo C_{5-10}-alquilo C_{1-6}; cicloalquinilo C_{7-10}-alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-9}-heteroalquilo C_{1-6}; cicloalquenilo C_{5-10}-heteroalquilo C_{1-6}; cicloalquinilo C_{7-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; y heterociclilheteroalquilo C_{1-6};

por el que cada uno de dichos alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; cicloalquilo C_{3-9}-alquilo C_{1-6}; cicloalquenilo C_{5-10}-alquilo C_{1-6}; cicloalquinilo C_{7-10}-alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-9}-heteroalquilo C_{1-6}; cicloalquenilo C_{5-10}-heteroalquilo C_{1-6}; cicloalquinilo C_{7-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; y el heterociclilheteroalquilo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más R^4;

- cuando ∿∿∿ es un triple enlace, entonces R^2 no está presente; cuando ∿∿∿ es un doble enlace, entonces R^2 se selecciona de hidrógeno; alquilo C_{1-9} y halógeno;

- R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-9};

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; -SCF_3; -SF_5; -CF_3; -OCF_3; -CHF_2; -$OCHF_2$; ciano; nitro; -OZ^1; -SZ^1; -$S(O)Z^1$; -$S(O)_2Z^2$; -$S(O)_2NZ^3Z^4$; -$S(O)(NZ^3)Z^1$; -$S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; -C(O)H; -$C(O)Z^2$; -C(O)OH; -$C(O)OZ^1$; -$C(O)NZ^3Z^4$; -NZ^3Z^4; -$NZ^3S(O)_2Z^1$; -$NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; -$NZ^3C(O)OZ^1$; -$NZ^3C(O)Z^1$; -$NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; -$P(O)Z^3Z^4$; alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-9}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilheteroalquilo C_{1-6}; arilheteroalquenilo C_{2-6}; arilheteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C_{2-6}; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{2-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6}; alquilo C_{1-6}-oxi-alquilo C_{1-6}; (mono o di)alquilamino C_{1-6}; (mono o di)alquilo C_{1-6}-amino-alquilo C_{1-6}; alquiltio C_{1-9}; y alquilo C_{1-6}-tio-alquilo C_{1-6};

en donde dicho alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-9}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilheteroalquilo C_{1-6}; arilheteroalquenilo C_{2-6}; arilheteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C_{2-6}; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{2-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C_{2-6}; heterociclil-alquinilo C_{2-6}; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6}; alquilo C_{1-6}-oxi-alquilo C_{1-6}; (mono o di)alquilamino C_{1-6}; (mono o di)alquilo C_{1-6}-amino-alquilo C_{1-6}; alquiltio C_{1-9}; y alquilo C_{1-6}-tio-alquilo C_{1-6}

no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo $C_{1-6})_2$, $-S(O)_2$alquilo C_{1-6}, y-$NHS(O)_2$alquilo C_{1-6};

- o dos R^4 pueden tomarse juntos para formar un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros o un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde dicho heterociclo y cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NH-alquilo C_{1-6}, -N(alquilo $C_{1-6})_2$, $-S(O)_2$-alquilo C_{1-6} y $-NHS(O)_2$-alquilo C_{1-6};

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{2-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6};

en donde dicho alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C6-10-heteroalquenilo C2-6; arilo C_{6-10}-heteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6;

heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{2-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y el heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C6-10-heteroalquenilo C2-6; arilo C6-10-heteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{1-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6};

en donde dicho alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C6-10-heteroalquenilo C2-6; arilo C6-10-heteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C1-6; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo

C_{2-6}; y el heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C6-10-heteroalquenilo C2-6; arilo C6-10-heteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{2-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6};

en donde dicho alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C6-10-heteroalquenilo C2-6; arilo C6-10-heteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{2-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y el heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9},

alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y -N(alquilo C_{1-6})$_2$;

y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse juntos para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y -N(alquilo C_{1-6})$_2$;

preferentemente en donde el que "heteroalquilo C_{1-12}" como grupo o parte de un grupo se selecciona del grupo que comprende alquiloxi C_{1-12}, alquilo C_{1-6}-oxi-alquilo C_{1-6}, (mono o di)alquilamino C_{1-6}, (mono o di)alquilo C_{1-6}-amino-alquilo C_{1-6}, alquiltio C_{1-12} y alquilo C_{1-6}-tio-alquilo C_{1-6};

preferentemente en donde el que "heteroalquenilo C_{2-12}" como grupo o parte de un grupo se selecciona del grupo que comprende alqueniloxi C_{2-12}, alquenilo C_{2-6}-oxi-alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_{1-6}-oxi-alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}-oxi-alquilo C_{1-6}, (mono o di)alquenilamino C_{2-6}, (alquilo C_{1-6})(alquenilo C_{2-6})amino, (mono o di)alquenilo C_{2-6}-amino-alquenilo C_{2-6}, (mono o di)alquilo C_{1-6}-amino-alquenilo C_{2-6}, (mono o di)alquenilo C_{2-6}-amino-alquilo C_{1-6}, (alquilo C_{1-6})(alquenilo C_{2-6})amino-alquenilo C_{2-6}, (alquilo C_{1-6})(alquenilo C_{2-6})amino-alquilo C_{1-6}, alqueniltio C_{2-12}, alquenilo C_{2-6}-tio-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}-tio-alquenilo C_{2-6}, y alquenilo C_{2-6}-tio-alquenilo C_{2-6};

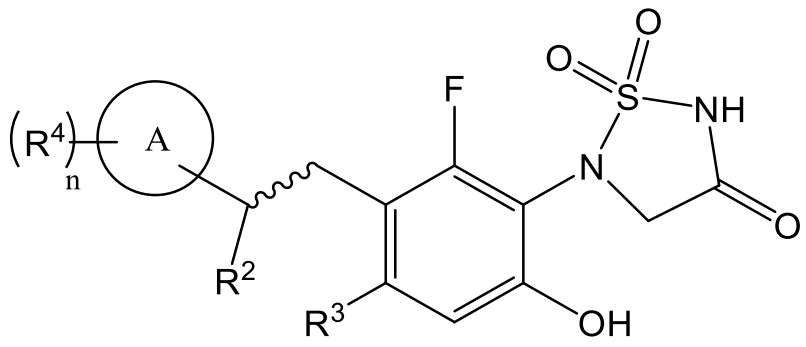
preferentemente en donde "heteroalquinilo C_{2-12}" como grupo o parte de un grupo se selecciona del grupo que comprende alquiniloxi C_{2-12}, alquinilo C_{2-6}-oxi-alquinilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}-oxi-alquinilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}-oxi-alquilo C_{1-6}, (mono o di)alquinilamino C_{2-6}, (alquilo C_{1-6})(alquinilo C_{2-6})amino, (mono o di)alquinilo C_{2-6}-amino-alquinilo C_{2-6}, (mono o di)alquilo C_{1-6}-amino-alquinilo C_{2-6}, (mono o di)alquinilo C_{2-6}-amino-alquilo

C_{1-6}, (alquilo C_{1-6})(alquinilo C_{2-6})amino-alquinilo C_{2-6}, (alquilo C_{1-6})(alquinilo C_{2-6})amino-alquilo C_{1-6}, alquiniltio C_{2-12}, alquinilo C_{2-6}-tio-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}-tio-alquinilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6}-tio-alquinilo C_{2-6};

preferentemente cada heteroarilo es heteroarilo de 5 a 20 miembros, más en particular es un heteroarilo de 6 a 14 miembros; aun más en particular es un heteroarilo de 6 a 10 miembros; que incluye cuando tal heteroarilo se une a alquilo, alquenilo o alquinilo, tal como en heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo;

preferentemente cada heterociclo es de 5 a 20 miembros heterociclo, más en particular es un heterociclo de 6 a 14 miembros; aun más en particular es un heterociclo de 6 a 10 miembros; que incluye cuando tal heterociclo se une a alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo como en heterocicloalquilo, heterociclealquenilo, heterociclealquinilo, heterocicleheteroalquinilo y heterocicleheteroalquinilo.

A2. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con la declaración A1, con una estructura de la fórmula (II)



(II)

en donde:

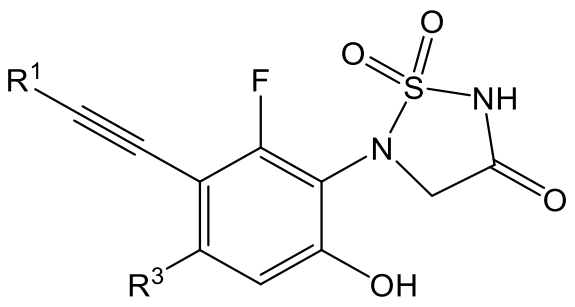
- el ciclo A se selecciona de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; y heterociclo; preferentemente el ciclo A se selecciona de cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; y heterociclo; y
- n se selecciona de 0; 1; 2; 3; 4; y 5.

A3. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con la declaración 2, n se selecciona de 1; 2; 3 y 4.

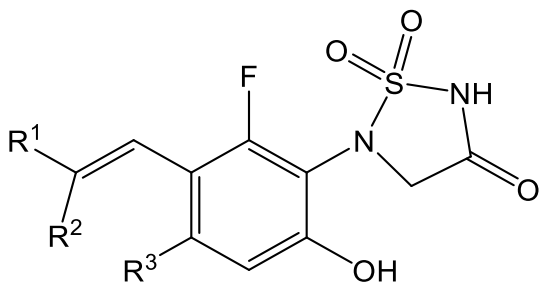
A4. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1 a A3, ∿∿∿ representa un doble enlace (═══).

A5. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1 a A3, ∿∿∿ representa un triple enlace (≡≡≡).

A6. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con la declaración A1, dicho compuesto tiene una estructura de la fórmula (Ib) o (Ia)

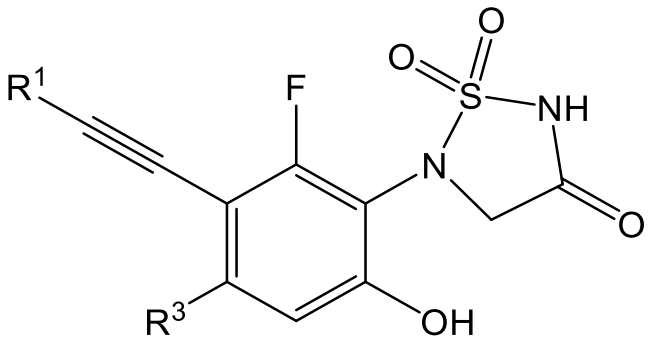


(Ib)



(Ia).

A7. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1, A5, A6, dicho compuesto tiene una estructura de la fórmula (Ib)



(Ib)

en donde:

- R^1 se selecciona de alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; cicloalquilalquilo; cicloalquenilalquilo; cicloalquinilalquilo; cicloalquilheteroalquilo; cicloalquenilheteroalquilo; cicloalquinilheteroalquilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; heteroarilalquilo; heterociclilalquilo; arilheteroalquilo; heteroarilheteroalquilo; y heterociclilheteroalquilo; preferentemente R^1 se selecciona de alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; cicloalquilo C_{3-9}-alquilo C_{1-6}; cicloalquenilo C_{5-10}-alquilo C_{1-6}; cicloalquinilo C_{7-10}-alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-9}-heteroalquilo C_{1-6}; cicloalquenilo C_{5-10}-heteroalquilo C_{1-6}; cicloalquinilo C_{7-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; y heterociclilheteroalquilo C_{1-6};

  por lo que cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquinilalquilo, cicloalquilheteroalquilo, cicloalquenilheteroalquilo, cicloalquinilheteroalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo,

arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, y heterociclilheteroalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más R^4; preferentemente por lo que cada uno de dichos alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; cicloalquilo C_{3-9}-alquilo C_{1-6}; cicloalquenilo C_{5-10}-alquilo C_{1-6}; cicloalquinilo C_{7-10}-alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-9}-heteroalquilo C_{1-6}; cicloalquenilo C_{5-10}-heteroalquilo C_{1-6}; cicloalquinilo C_{7-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; y el heterociclilheteroalquilo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más R^4;

- R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo; preferentemente R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-9};

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; $-S(O)(NZ^3)Z^1$; $-S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; $-C(O)H$; $-C(O)Z^2$; $-C(O)OH$; $-C(O)OZ^1$; - $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; $-P(O)Z^3Z^4$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo; preferentemente cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; $-S(O)(NZ^3)Z^1$; -

$S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; - $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; $-P(O)Z^3Z^4$; alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-9}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilheteroalquilo C_{1-6}; arilheteroalquenilo C_{2-6}; arilheteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{2-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6};

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, $-N(alquilo)_2$, $-S(O)_2$alquilo y $-NHS(O)_2$alquilo; preferentemente en donde dicho alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-9}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilheteroalquilo C_{1-6}; arilheteroalquenilo C_{2-6}; arilheteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo

C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{2-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y el heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NH-alquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, $-S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, y $-NHS(O)_2$-alquilo C_{1-6};

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo; preferentemente cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C6-10-heteroalquenilo C2-6; arilo C6-10-heteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{2-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6};

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo,

arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; preferentemente en donde dicho alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C6-10-heteroalquenilo C2-6; arilo C6-10-heteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{2-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y el heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y $-N(alquilo\ C_{1-6})_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo;

heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo; preferentemente cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C6-10-heteroalquenilo C2-6; arilo C6-10-heteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C1-6; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6};

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; preferentemente en donde dicho alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-}

$_{12}$; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C6-10-heteroalquenilo C2-6; arilo C6-10-heteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C1-6; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y el heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y -N(alquilo C_{1-6})$_2$;

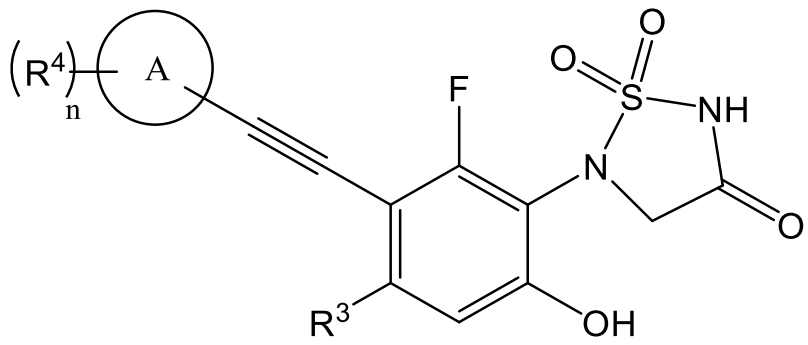
- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo; preferentemente cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C6-10-heteroalquenilo C2-6; arilo C6-10-heteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{2-6};

heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6};

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; preferentemente en donde dicho alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C6-10-heteroalquenilo C2-6; arilo C6-10-heteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{2-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y el heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y $-N(alquilo\ C_{1-6})_2$;

y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; preferentemente y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse juntos para formar un heterociclo (4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NH-alquilo C_{1-6}, y $-N(alquilo\ C_{1-6})_2$.

A8. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1-A3, A5-A7, dicho compuesto tiene una estructura de la fórmula (IIa):

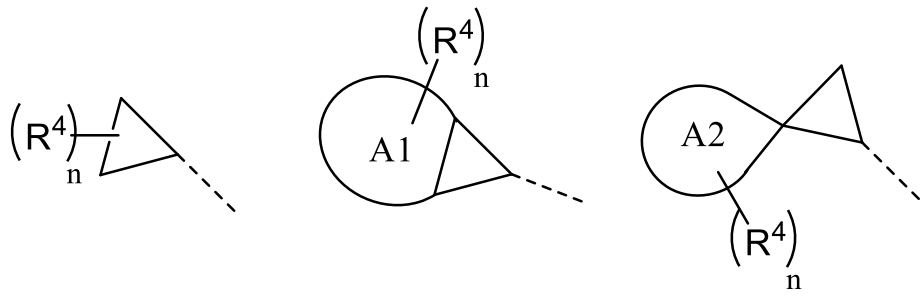


(IIa)

el ciclo A se selecciona de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; y heterociclo; y R^3, n, cada R^4, tienen el mismo significado que el definido en una cualquiera de las declaraciones A1-A3, A5-A7; preferentemente el ciclo A se selecciona de cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; arilo C_{6-10};

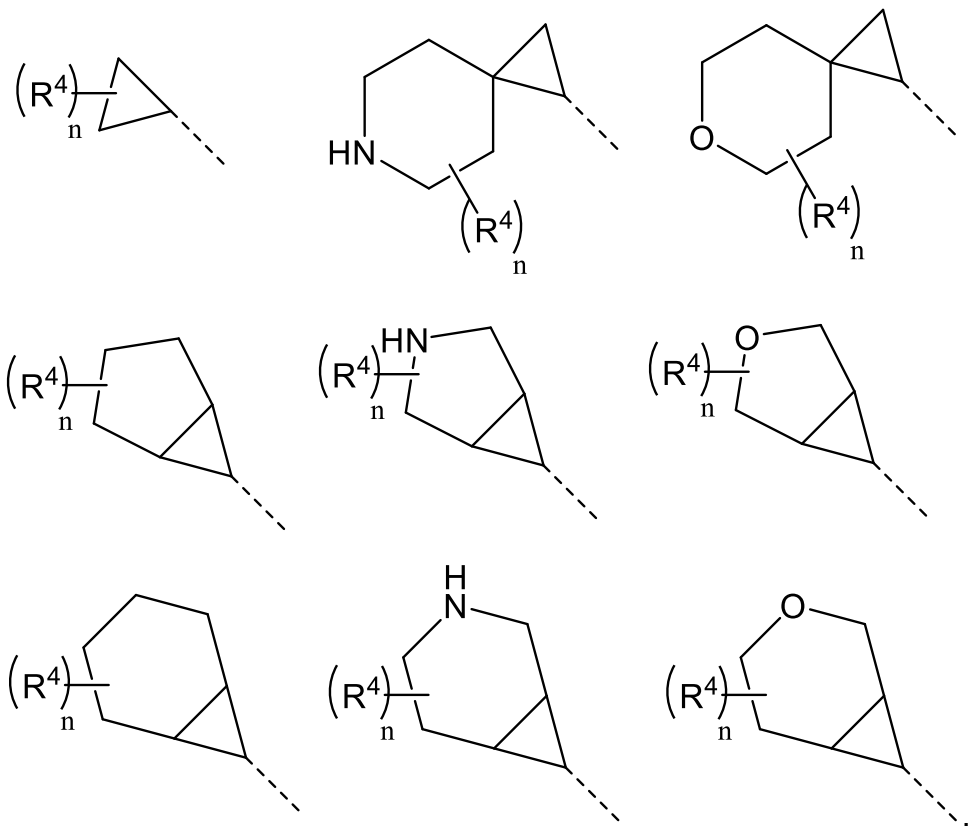
heteroarilo; y heterociclo; y R^3, n, cada R^4, tiene el mismo significado que el definido en una cualquiera de las declaraciones A1-A3, A5-A7.

A9. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1-A8, R^1 o ciclo A se selecciona del grupo que comprende

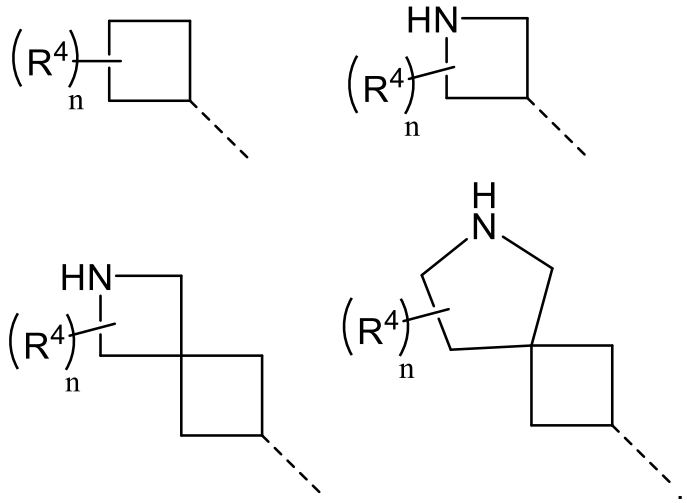


en donde cada ciclo A1 y ciclo A2 se selecciona independientemente de un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros; cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros; y n, cada R^4, tienen el mismo significado que el definido en una cualquiera de las declaraciones A1-A8.

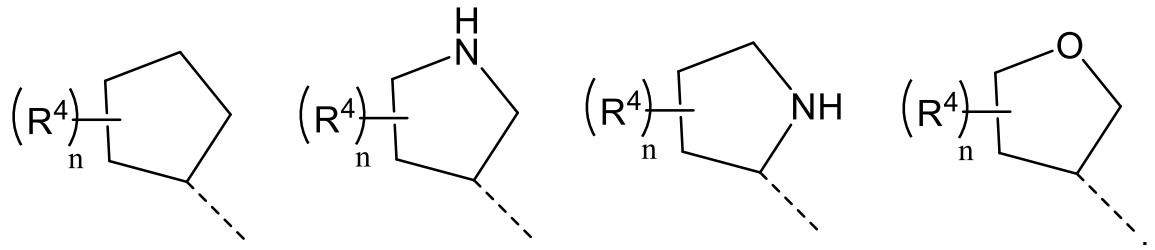
A10. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1-A9, R^1 o ciclo A se selecciona del grupo que comprende



A11. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1-A9, R^1 o ciclo A se selecciona del grupo que comprende



A12. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1-A9, R^1 o ciclo A se selecciona del grupo que comprende



A13. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1 a A12, R^3 es hidrógeno.

A14. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1 a A12, R^3 es alquilo, preferentemente R^3 es alquilo C_{1-6},

A15. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1-A14, cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; $-S(O)(NZ^3)Z^1$; $-S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; $-P(O)Z^3Z^4$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo, y heterociclilalquilo; preferentemente cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; $-S(O)(NZ^3)Z^1$; $-S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; - $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; $-P(O)Z^3Z^4$; alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo

C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; y heteroaril-alquilo C_{1-6};

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo y heterociclilalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, $-N(alquilo)_2$, $-S(O)alquilo_2$, y $-NHS(O)alquilo_2$; preferentemente en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; y el heteroaril-alquilo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NH-alquilo C_{1-6}, $-N(alquilo\ C_{1-6})_2$, $-S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, y $-NHS(O)_2$-alquilo C_{1-6}.

A16. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1 a A15,

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; y heterociclo; preferentemente cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; alquilo C_{1-9};

alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; y heterociclo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; preferentemente en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, --OCF_3, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NH-alquilo C_{1-6}, y -N(alquilo $C_{1-6})_2$.

A17. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1 a A16, cada R^4 se selecciona independientemente de alquilo; cicloalquilo; halógeno; hidroxilo; =O; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; $-OZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; heteroalquilo; arilo; heteroarilo; y heterociclo; preferentemente cada R^4 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-9}; cicloalquilo C_{3-9}; halógeno; hidroxilo; =O; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; $-OZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; heteroalquilo C_{1-9}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; y heterociclo;

en donde dicho alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo,

cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; preferentemente en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-9}; heteroalquilo C_{1-12}; cicloalquilo C_{3-9}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, --OCF_3, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NH-alquilo C_{1-6}, y $-N(alquilo\ C_{1-6})_2$.

A18. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1 a A17,

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; y heteroalquinilo; en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, y heteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; preferentemente cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; en donde dicho alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; y heteroalquinilo C_{2-12} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y $-N(alquilo\ C_{1-6})_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo, heterociclo; y arilalquilo; en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heterociclo; y arilalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; preferentemente cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; heterociclo; y arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; en donde dicho alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; heterociclo; y arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y $-N(alquilo\ C_{1-6})_2$;

- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; y heteroalquinilo; en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, y heteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes

seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, -CF_3, -O-alquilo, -OCF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y -$N(alquilo)_2$; preferentemente cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12} en donde dicho alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; y heteroalquinilo C_{2-12} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, -CF_3, -O-alquilo C_{1-6}, -OCF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NH-alquilo C_{1-6}, y -N(alquilo $C_{1-6})_2$, y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse juntos para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, -CF_3, -O-alquilo C_{1-6}, -OCF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NH-alquilo C_{1-6}, y -N(alquilo $C_{1-6})_2$.

A19. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1 a A18,

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; y cicloalquilo; en donde dicho alquilo y cicloalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, -CF_3, -O-alquilo, -OCF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y -$N(alquilo)_2$; preferentemente cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-9}; y cicloalquilo C_{3-9}; en donde dicho alquilo C_{1-9}; y el cicloalquilo C_{3-9} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9},

alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y -N(alquilo $C_{1-6})_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; y cicloalquilo; en donde dicho alquilo y cicloalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y -N(alquilo$)_2$; preferentemente cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo C_{1-9}; y cicloalquilo C_{3-9}; en donde dicho alquilo C_{1-9}; y el cicloalquilo C_{3-9} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y -N(alquilo $C_{1-6})_2$;

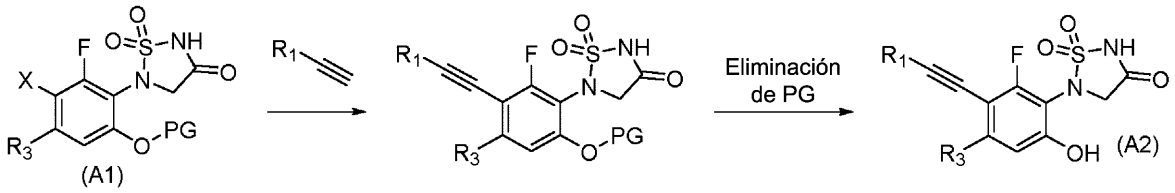
- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; y cicloalquilo; en donde dicho alquilo y cicloalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y -N(alquilo$)_2$; y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y -N(alquilo$)_2$; preferentemente cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo C_{1-9}; y cicloalquilo C_{3-9}; en donde dicho alquilo C_{1-9}; y cicloalquilo C_{3-9} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y -N(alquilo $C_{1-6})_2$; y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse

juntos para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NH-alquilo C_{1-6}, y -N(alquilo C_{1-6})$_2$.

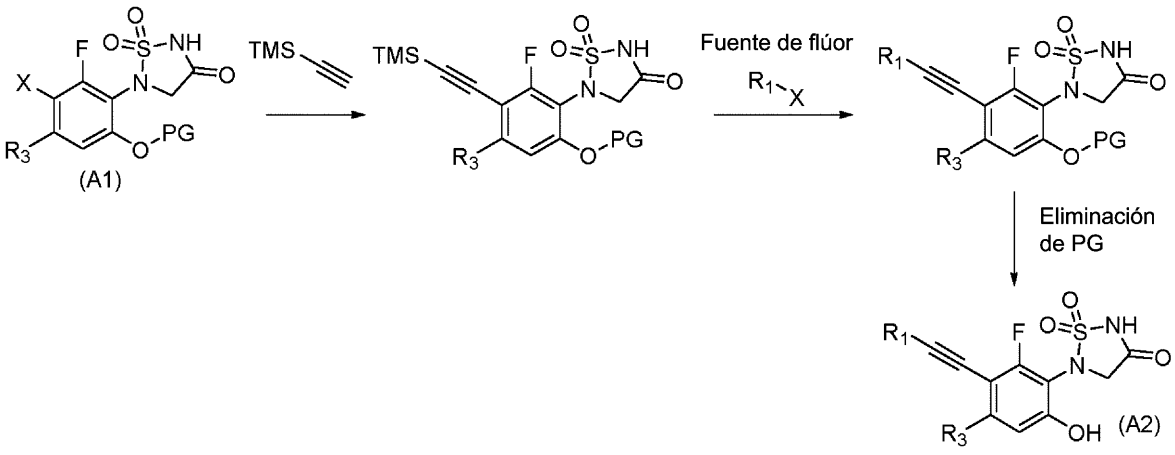
A20. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1-A19, dicho compuesto se selecciona del grupo que comprende Cpd001, Cpd002, Cpd003, Cpd004, Cpd005, Cpd006, Cpd007, Cpd008, Cpd009, Cpd010, Cpd011, Cpd012, Cpd013, Cpd014, Cpd015, Cpd016, Cpd017, Cpd018, Cpd019, Cpd020, Cpd021, Cpd022, Cpd023, Cpd024, Cpd025, Cpd026, Cpd027, Cpd028, Cpd029, Cpd030, Cpd031, Cpd032, Cpd033, Cpd034, Cpd035, Cpd036, Cpd040, Cpd041, Cpd042, Cpd043, Cpd044, Cpd045, Cpd049, Cpd050, Cpd051, Cpd052, Cpd053, Cpd054, Cpd055, Cpd056, Cpd057, Cpd058, Cpd059, Cpd060, Cpd061, Cpd062, Cpd063, Cpd064, Cpd065, Cpd066, Cpd067, Cpd068, Cpd069, Cpd070, Cpd071, Cpd072, Cpd073, Cpd074, Cpd075, Cpd076, Cpd077, Cpd078, Cpd079, Cpd080, Cpd081, Cpd082, Cpd083, Cpd084, Cpd085, Cpd086, Cpd087, Cpd088, Cpd089, Cpd090, Cpd091, Cpd092, Cpd093, Cpd094, Cpd097, Cpd098, Cpd099, Cpd100, Cpd101, Cpd102, Cpd103, Cpd104, Cpd105, Cpd106, Cpd107, Cpd108, Cpd109, Cpd110, Cpd111, Cpd112, Cpd113, Cpd080-en1, Cpd080-en2, Cpd116, Cpd117, Cpd118, Cpd119, Cpd120, Cpd121, Cpd122, Cpd123, Cpd124-en1, Cpd124-en2, Cpd125-en1, Cpd125-en2, Cpd126-en1, Cpd126-en2, Cpd127, Cpd128, Cpd129, Cpd134, Cpd135, Cpd136, Cpd137, Cpd138, Cpd140, Cpd141, Cpd142-en1, Cpd142-en2, Cpd148, Cpd149-en1, Cpd149-en2, Cpd150, Cpd151, Cpd152, Cpd153, Cpd154, Cpd155, Cpd161, y Cpd166.

A21. Un método para la preparación de compuestos de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1-A20, que comprende las etapas de:

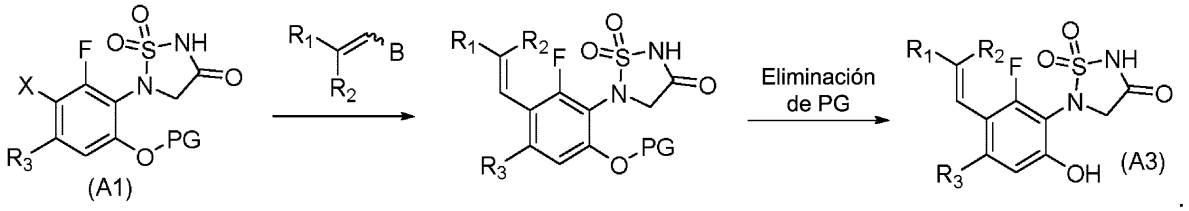
- acoplar un compuesto que contiene halógeno de la fórmula (A1) con un derivado de alquino y eliminar posteriormente PG (si es diferente de H) obteniendo, de esta manera, un compuesto de la fórmula (A2), en donde R^1 y R^3 tienen el mismo significado que se define en una cualquiera de las declaraciones A1-A20, PG es un grupo protector o un hidrógeno y X es un halógeno; o



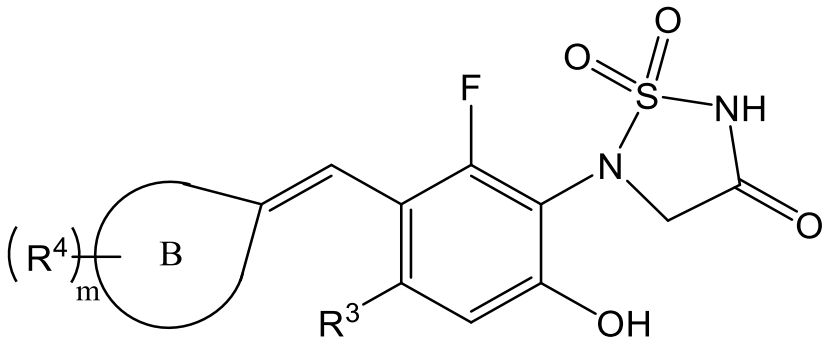
- acoplar un compuesto que contiene halógeno de la fórmula (A1) con un derivado de acetileno sililado; en una siguiente etapa, se realiza una desprotección de sililo in situ concomitante con una fuente de fluoruro y un acoplamiento con un derivado de halógeno R^1-X, y eliminar posteriormente PG, si es diferente de H, obteniendo, de esta manera, un compuesto de la fórmula (A2), en donde R^1 y R^3 tienen el mismo significado que se define en una cualquiera de las declaraciones A1-A20, PG es un grupo protector o un hidrógeno y X es un halógeno; o



- acoplar un compuesto que contiene halógeno de la fórmula (A1) con un derivado alquenilborónico y eliminar posteriormente PG, si es diferente de H, obteniendo, de esta manera, el compuesto de la fórmula (A3), en donde R^1, R^2 y R^3 tienen el mismo significado que se define en una cualquiera de las declaraciones A1-A20, PG es un grupo protector o un hidrógeno y X es un halógeno, o alternativamente, el derivado alquenilborónico se puede sustituir por un alqueno terminal, un reactivo de alquenilzinc o un reactivo de alquenilestannano.



B1. Un compuesto de la Fórmula (III), una forma estereoisomérica, un tautómero, una sal (en particular una sal farmacéuticamente aceptable), solvato, hidrato, polimorfo, isótopo, y/o profármaco de este,



(III)

en donde:

- el ciclo B se selecciona de heterociclo; cicloalquilo; cicloalquenilo; y cicloalquinilo;

- m se selecciona de 0; 1; 2; 3; 4; y 5.

- R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

- cada R^4 se selecciona independientemente de alquilo; cicloalquilo; halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; $-S(O)(NZ^3)Z^1$; $-S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; - $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; $-P(O)Z^3Z^4$; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- o dos R^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo de 4, 5, 6, o 7 miembros o un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros, en donde dicho heterociclo y cicloalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, $-N(alquilo)_2$, $-S(O)_2$alquilo, y $-NHS(O)_2$alquilo;

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo;

arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo,

arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

preferentemente en donde “heteroalquilo”, como grupo o parte de un grupo, se selecciona del grupo que comprende alquiloxi, alquil-oxi-alquilo, (mono o di)alquilamino, (mono o di)alquil-amino-alquilo, alquiltio y alquil-tio-alquilo;

preferentemente en donde “heteroalquenilo”, como grupo o parte de un grupo, se selecciona del grupo que comprende alqueniloxi, alquenil-oxi-alquenilo, alquil-oxi-alquenilo, alquenil-oxi-alquilo, (mono o di)alquenilamino, (alquil)(alquenil)amino, (mono o di)alquenil-amino-alquenilo, (mono o di)alquil-amino-alquenilo, (mono o di)alquenil-amino-alquilo, (alquil)(alquenil)amino-alquenilo, (alquil)(alquenil)amino-alquilo, alqueniltio, alquenil-tio-alquilo, alquil-tio-alquenilo y alquenil-tio-alquenilo;

preferentemente en donde “heteroalquinilo” como grupo o parte de un grupo se selecciona del grupo que comprende alquiniloxi, alquinil-oxi-alquinilo, alquil-oxi-

alquinilo, alquinil-oxi-alquilo, (mono o di)alquinilamino, (alquil)(alquinil)amino, (mono o di)alquinil-amino-alquinilo, (mono o di)alquil-amino-alquinilo, (mono o di)alquinil-amino-alquilo, (alquil)(alquinil)amino-alquinilo, (alquil)(alquinil)amino-alquilo, alquiniltio, alquinil-tio-alquilo, alquil-tio-alquinilo y alquinil-tio-alquinilo;

En algunas modalidades preferidas:

- R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-9};

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; -SCF_3; -SF_5; -CF_3; -OCF_3; -CHF_2; -$OCHF_2$; ciano; nitro; -OZ^1; -SZ^1; -$S(O)Z^1$; -$S(O)_2Z^2$; -$S(O)_2NZ^3Z^4$; -$S(O)(NZ^3)Z^1$; -$S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; -C(O)H; -$C(O)Z^2$; -C(O)OH; -$C(O)OZ^1$; - -$C(O)NZ^3Z^4$; -NZ^3Z^4; -$NZ^3S(O)_2Z^1$; -$NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; -$NZ^3C(O)OZ^1$; -$NZ^3C(O)Z^1$; -$NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; -$P(O)Z^3Z^4$; alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-9}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilheteroalquilo C_{1-6}; arilheteroalquenilo C_{2-6}; arilheteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{2-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6};

en donde dicho alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-9}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilheteroalquilo C_{1-6}; arilheteroalquenilo C_{2-6}; arilheteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-

alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{2-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y el heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NH-alquilo C_{1-6}, y -N(alquilo C_{1-6})$_2$;

- o dos R^4 pueden tomarse juntos para formar un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros o un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde dicho heterociclo y cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y -N(alquilo C_{1-6})$_2$;

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C6-10-heteroalquenilo C2-6; arilo C6-10-heteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{2-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6};

en donde dicho alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6};

arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C6-10-heteroalquenilo C2-6; arilo C6-10-heteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{2-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y el heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C6-10-heteroalquenilo C2-6; arilo C6-10-heteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C1-6; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6};

en donde dicho alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C6-10-heteroalquenilo C2-6; arilo C6-10-heteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6};

heteroaril-heteroalquinilo C1-6; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y el heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C6-10-heteroalquenilo C2-6; arilo C6-10-heteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{2-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6};

en donde dicho alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; heterociclo; arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; arilo C_{6-10}-alquenilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-alquinilo C_{2-6}; arilo C_{6-10}-heteroalquilo C_{1-6}; arilo C6-10-heteroalquenilo C2-6; arilo C6-10-heteroalquinilo C_{2-6}; heteroarilalquilo C_{1-6}; heteroaril-alquenilo C2-6; heteroaril-alquinilo C2-6; heteroarilheteroalquilo C_{1-6}; heteroaril-heteroalquenilo C_{2-6}; heteroaril-heteroalquinilo C_{2-6}; heterociclilalquilo C_{1-6}; heterociclil-alquenilo C2-6; heterociclil-alquinilo C2-6; heterociclil-heteroalquilo C_{1-6}; heterociclil-heteroalquenilo C_{2-6}; y el heterociclil-heteroalquinilo C_{2-6} no está sustituido o está sustituido con uno o

más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y -N(alquilo C_{1-6})$_2$;

y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse juntos para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y -N(alquilo C_{1-6})$_2$;

preferentemente en donde el que "heteroalquilo C_{1-12}" como grupo o parte de un grupo se selecciona del grupo que comprende alquiloxi C_{1-12}, alquilo C_{1-6}-oxi-alquilo C_{1-6}, (mono o di)alquilamino C_{1-6}, (mono o di)alquilo C_{1-6}-amino-alquilo C_{1-6}, alquiltio C_{1-12} y alquilo C_{1-6}-tio-alquilo C_{1-6};

preferentemente en donde el que "heteroalquenilo C_{2-12}" como grupo o parte de un grupo se selecciona del grupo que comprende alqueniloxi C_{2-12}, alquenilo C_{2-6}-oxi-alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_{1-6}-oxi-alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}-oxi-alquilo C_{1-6}, (mono o di)alquenilamino C_{2-6}, (alquilo C_{1-6})(alquenilo C_{2-6})amino, (mono o di)alquenilo C_{2-6}-amino-alquenilo C_{2-6}, (mono o di)alquilo C_{1-6}-amino-alquenilo C_{2-6}, (mono o di)alquenilo C_{2-6}-amino-alquilo C_{1-6}, (alquilo C_{1-6})(alquenilo C_{2-6})amino-alquenilo C_{2-6}, (alquilo C_{1-6})(alquenilo C_{2-6})amino-alquilo C_{1-6}, alqueniltio C_{2-12}, alquenilo C_{2-6}-tio-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}-tio-alquenilo C_{2-6}, y alquenilo C_{2-6}-tio-alquenilo C_{2-6};

preferentemente en donde "heteroalquinilo C_{2-12}" como grupo o parte de un grupo se selecciona del grupo que comprende alquiniloxi C_{2-12}, alquinilo C_{2-6}-oxi-alquinilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}-oxi-alquinilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}-oxi-alquilo C_{1-6}, (mono o di)alquinilamino C_{2-6}, (alquilo C_{1-6})(alquinilo C_{2-6})amino, (mono o di)alquinilo C_{2-6}-amino-alquinilo C_{2-6},

(mono o di)alquilo C_{1-6}-amino-alquinilo C_{2-6}, (mono o di)alquinilo C_{2-6}-amino-alquilo C_{1-6}, (alquilo C_{1-6})(alquinilo C_{2-6})amino-alquinilo C_{2-6}, (alquilo C_{1-6})(alquinilo C_{2-6})amino-alquilo C_{1-6}, alquiniltio C_{2-12}, alquinilo C_{2-6}-tio-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}-tio-alquinilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6}-tio-alquinilo C_{2-6};

preferentemente cada heteroarilo es heteroarilo de 5 a 20 miembros, más en particular es un heteroarilo de 6 a 14 miembros; aun más en particular es un heteroarilo de 6 a 10 miembros; que incluye cuando tal heteroarilo se une a alquilo, alquenilo o alquinilo, tal como en heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo;

preferentemente cada heterociclo es de 5 a 20 miembros heterociclo, más en particular es un heterociclo de 6 a 14 miembros; aun más en particular es un heterociclo de 6 a 10 miembros; que incluye cuando tal heterociclo se une a alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo como en heterocicloalquilo, heterociclealquenilo, heterociclealquinilo, heterocicleheteroalquinilo y heterocicleheteroalquinilo.

B2. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con la declaración B1, en donde el ciclo B se selecciona de un heterociclo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros; cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros; cicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros; y cicloalquinilo de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros.

B3. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1-B2, en donde el ciclo B se selecciona de un heterociclo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros; cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7, 8, 9 o 10 miembros; cicloalquenilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros; y cicloalquinilo de 7, 8, 9 o 10 miembros.

B4. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1-B3, el ciclo B se selecciona del grupo que comprende heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros; cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; cicloalkenilo de 5, 6 o 7 miembros; y cicloalquinilo de 7 miembros.

B5. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1-B4, m se selecciona de 0; 1; 2; y 3, preferentemente m es 0, 1 o 2, por ejemplo m es 0, o m es 1 o m es 2.

B6. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1-B5, R^3 es hidrógeno.

B7. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1-B5, R^3 es alquilo, por ejemplo R^3 es alquilo C_{1-6}.

B8. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1-B7, cada R^4 se selecciona independientemente de alquilo; cicloalquilo; halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; $-S(O)(NZ^3)Z^1$; $-S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; $-P(O)Z^3Z^4$; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; y heterociclo; preferentemente cada R^4 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-9}; cicloalquilo C_{3-9}; halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; $-S(O)(NZ^3)Z^1$; $-S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; - $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; $-P(O)Z^3Z^4$; alquenilo C_{2-9};

alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; y heterociclo;

en donde dicho alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; preferentemente en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-9}; cicloalquilo C_{3-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, --OCF_3, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NH-alquilo C_{1-6}, y $-N(alquilo\ C_{1-6})_2$.

B9. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1 a B8,

- cada R^4 se selecciona independientemente de alquilo; cicloalquilo; halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; y heterociclo; preferentemente cada R^4 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-9}; cicloalquilo C_{3-9}; halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; alquenilo C_{2-9}; alquinilo

C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; y heterociclo;

en donde dicho alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; preferentemente en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-10}; cicloalquinilo C_{7-10}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, --OCF_3, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NH-alquilo C_{1-6}, y -N(alquilo $C_{1-6})_2$.

B10. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1 a B9, cada R^4 se selecciona independientemente de alquilo; cicloalquilo; halógeno; hidroxilo; =O; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; $-OZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; heteroalquilo; arilo; heteroarilo; y heterociclo; preferentemente cada R^4 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-9}; cicloalquilo C_{3-9}; halógeno; hidroxilo; =O; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; $-OZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; heteroalquilo C_{1-9}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; y heterociclo;

en donde dicho alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, -

OCF_3, -CHF_2; -$OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, -NH_2, -NHalquilo, y -N(alquilo)$_2$; preferentemente en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-9}; heteroalquilo C_{1-12}; cicloalquilo C_{3-9}; arilo C_{6-10}; heteroarilo; y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, -CF_3, -O-alquilo C_{1-6}, --OCF_3, -CHF_2; -$OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, -NH_2, -NH-alquilo C_{1-6}, y -N(alquilo C_{1-6})$_2$.

B11. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1 a B10,

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; y heteroalquinilo; en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, y heteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, -CF_3, -O-alquilo, -OCF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y -N(alquilo)$_2$; preferentemente cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; en donde dicho alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; y heteroalquinilo C_{2-12} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, -CF_3, -O-alquilo C_{1-6}, -OCF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y -N(alquilo C_{1-6})$_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; y heteroalquinilo; en

donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, y heteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; preferentemente cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; heterociclo; y arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}; en donde dicho alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}; heterociclo; y arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y $-N(alquilo\ C_{1-6})_2$;

- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; y heteroalquinilo; en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, y heteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; preferentemente cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo C_{1-9};

alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; heteroalquinilo C_{2-12}en donde dicho alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{3-10}; cicloalquinilo C_{3-10}; heteroalquilo C_{1-12}; heteroalquenilo C_{2-12}; y heteroalquinilo C_{2-12} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NH-alquilo C_{1-6}, y -N(alquilo $C_{1-6})_2$, y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse juntos para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NH-alquilo C_{1-6}, y -N(alquilo $C_{1-6})_2$.

B12. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1 a B11,

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; y cicloalquilo; en donde dicho alquilo y cicloalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y -N(alquilo)$_2$; preferentemente cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-9}; y cicloalquilo C_{3-9}; en donde dicho alquilo C_{1-9}; y el cicloalquilo C_{3-9} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y -N(alquilo $C_{1-6})_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; y cicloalquilo; en donde dicho alquilo y cicloalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes

seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; preferentemente cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo C_{1-9}; y cicloalquilo C_{3-9}; en donde dicho alquilo C_{1-9}; y el cicloalquilo C_{3-9} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y $-N(alquilo\ C_{1-6})_2$;

- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; y cicloalquilo; en donde dicho alquilo y cicloalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; preferentemente cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo C_{1-9}; y cicloalquilo C_{3-9}; en donde dicho alquilo C_{1-9}; y el cicloalquilo C_{3-9} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y $-N(alquilo\ C_{1-6})_2$; y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse juntos para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NH-alquilo C_{1-6}, y $-N(alquilo\ C_{1-6})_2$.

B13. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1-B12,

- cada R^4 se selecciona independientemente de alquilo; cicloalquilo; halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; $-OZ^1$; $-C(O)Z^2$; $-C(O)OZ^1$; $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; y arilo; preferentemente cada R^4 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-9}; cicloalquilo C_{3-9}; halógeno; hidroxilo; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; $-OZ^1$; $-C(O)Z^2$; $-C(O)OZ^1$; $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; y arilo C_{6-10};

en donde dicho alquilo, cicloalquilo y arilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; preferentemente en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-9}; cicloalquilo C_{3-9}; y el arilo C_{6-10} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NH-alquilo C_{1-6}, y -N(alquilo $C_{1-6})_2$

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; en donde dicho alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; preferentemente cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-9}; en donde dicho alquilo C_{1-9} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9},

alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y -N(alquilo C_{1-6})$_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; y alquilo;

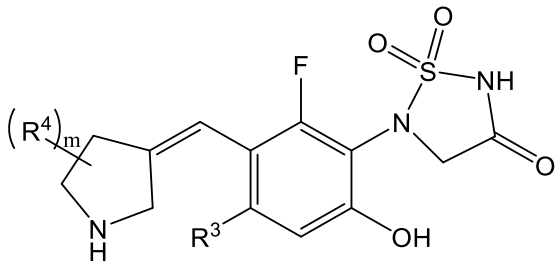
en donde dicho alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y -N(alquilo)$_2$; preferentemente cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; y alquilo C_{1-9}; en donde dicho alquilo C_{1-9} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo C_{1-6}, y -N(alquilo C_{1-6})$_2$;

- cada Z^3 y Z^4 es hidrógeno.

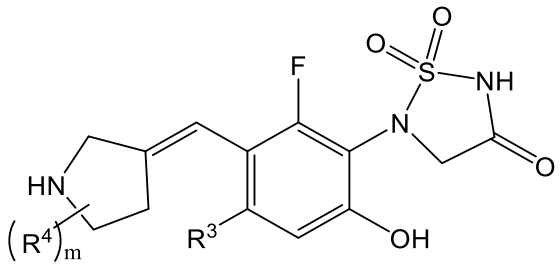
B14. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1-B13, el ciclo B se selecciona de heterociclo de 4, 5 o 6 o 7 miembros, preferentemente el ciclo B se selecciona del grupo que comprende pirrolidinilo; azetidinilo; oxetanilo; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; tetrahidro-2H-piranilo; y azepanilo; preferentemente el ciclo B se selecciona del grupo que comprende pirrolidinilo; azetidinilo; y piperidinilo.

B15. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1-B13, el ciclo B se selecciona cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, preferentemente el ciclo B se selecciona del grupo que comprende ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; y cicloheptilo.

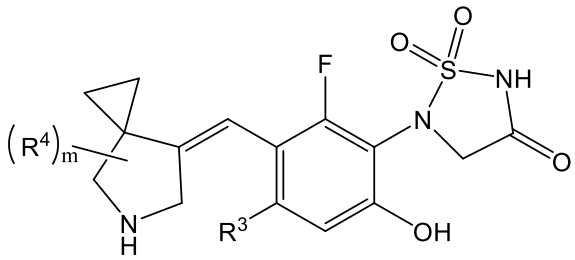
B16. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1-B14, dicho compuesto es un compuesto de la fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc)



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

en donde R^3, R^4 y m tienen el mismo significado que el definido en una cualquiera de las declaraciones B1-B14.

B17. En algunas modalidades del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1-B16, dicho compuesto se selecciona del grupo que comprende Cpd037, Cpd038, Cpd039, Cpd046, Cpd047, Cpd048, Cpd095, Cpd096, Cpd114, Cpd115, Cpd130, Cpd131, Cpd132, Cpd133, Cpd139, Cpd143, Cpd144, Cpd145, Cpd146, Cpd147, Cpd156, Cpd156-en1, Cpd156-en2, Cpd157, Cpd158, Cpd158-en1, Cpd158-en2, Cpd159, Cpd160, Cpd162, Cpd163, Cpd164, Cpd165, Cpd167 y Cpd168.

B18. La presente invención también abarca una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable, y como ingrediente activo, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1 a A20, B1 a B17.

B19. La presente invención también abarca un compuesto según cualquiera de las declaraciones A1 a A20, B1 a B17, o una composición farmacéutica según la declaración B18, para su uso como medicamento.

B20. La presente invención también abarca un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1 a A20, B1 a B17, o una composición farmacéutica de acuerdo con la declaración B18, para usar en la prevención o tratamiento de un trastorno mediado por PTPN2 y/o PTPN1 en un animal, mamífero o ser humano.

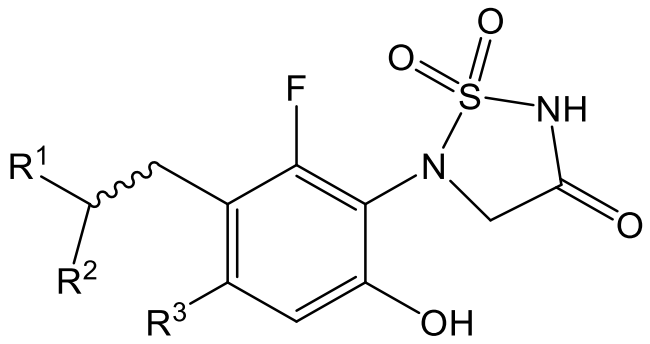
B21. En algunas modalidades del compuesto para usar según la declaración B20, o la composición farmacéutica para usar según la declaración B20, los trastornos mediados por PTPN2 y/o PTPN1 se seleccionan del grupo que comprende cáncer y enfermedades metabólicas.

B22. En algunas modalidades del compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B20, B21, o la composición farmacéutica para usar de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B20, B21, los trastornos mediados por PTPN2 y/o PTPN1 se seleccionan de cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer de hígado, cáncer de piel, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de cerebro y cáncer de próstata.

B23. La presente invención también abarca un método para la prevención o tratamiento de trastornos mediados por la activación de PTPN2 y/o PTPN1 en un animal, mamífero o ser humano que comprende administrar a dicho animal, mamífero o ser humano que necesita tal prevención o tratamiento una dosis efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1 a A20, B1 a B17.

B24. En algunas modalidades del método de tratamiento o prevención del trastorno mediado por la activación de PTPN2 y/o PTPN1 de acuerdo con la declaración B23, que comprende administrar a un paciente que necesita tal prevención o tratamiento una dosis efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1 a A20, B1 a B17, en combinación con uno o más agentes anticancerígenos, más específicamente agentes inmunoterapéuticos.

1. Un compuesto de la fórmula (I), o un isómero (preferentemente un estereoisómero o un tautómero), un solvato, una sal (preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable) o un profármaco de esta, preferentemente una sal, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o profármaco de estos,



(I)

en donde:

- ∿∿∿ representa un doble enlace (═══) o un triple enlace (≡≡≡);

- R^1 se selecciona de alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo;

por lo que cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más R^4;

- cuando ∿∿∿ es un triple enlace, entonces R^2 no está presente; cuando ∿∿∿ es un doble enlace, entonces R^2 se selecciona de hidrógeno; alquilo y halógeno; o R^2 se puede tomar junto con R^1 para formar un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un cicloalquenilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un cicloalquinilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

- R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; $-S(O)(NZ^3)Z^1$; $-S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; $-C(O)H$; $-C(O)Z^2$; $-C(O)OH$; $-C(O)OZ^1$; $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; y heterociclo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo y alquinilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; y alquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo y alquinilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo y alquinilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

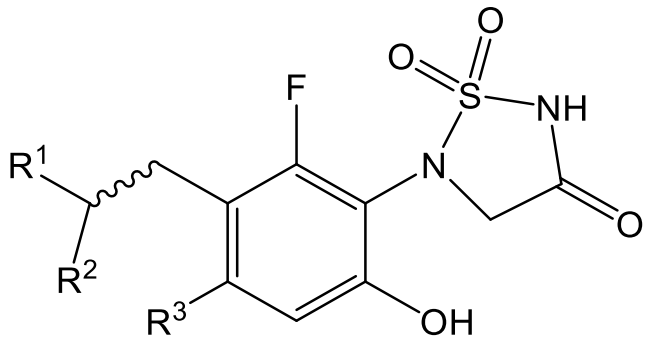
y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$.

En alguna modalidad, resulta claro a partir de la descripción de la invención que cuando ∿∿∿ es un doble enlace, R^2 se selecciona de hidrógeno; alquilo y halógeno, o R^2 pueden tomarse junto con R^1 para formar un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un cicloalquenilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un cicloalquinilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

en donde dicho cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cicloalquenilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cicloalquinilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o más R^4.

2. Un compuesto de la fórmula (I), o un isómero (preferentemente un estereoisómero o un tautómero), un solvato, una sal (preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable) o un

profármaco de esta, preferentemente una sal, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o profármaco de estos,



(I)

en donde:

- ~~~ representa un doble enlace (═) o un triple enlace (≡);

- R^1 se selecciona de alquilo; alquenilo; heteroalquilo; cicloalquilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; por lo que cada uno de dichos alquilo, alquenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más R^4;

- cuando ~~~ es un triple enlace, entonces R^2 no está presente; cuando ~~~ es un doble enlace, entonces R^2 se selecciona de hidrógeno; y alquilo, o R^2 se puede tomar junto con R^1 para formar un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

- R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; $-OZ^1$; $-C(O)Z^2$; $-C(O)OZ^1$; $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; alquilo; y arilo;

en donde dicho alquilo y arilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo,

hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, -CF_3, -O-alquilo, -OCF_3, -CHF_2; -$OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, -NH_2, -NHalquilo, y -N(alquilo)$_2$;

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; en donde dicho alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, -CF_3, -O-alquilo, -OCF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y -N(alquilo)$_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; y alquilo;

en donde dicho alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, -CF_3, -O-alquilo, -OCF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y -N(alquilo)$_2$;

- cada Z^3 y Z^4 es hidrógeno.

Para una especificación adicional de esta modalidad, cuando ∿∿∿ es un doble enlace, R^2 se selecciona de hidrógeno; alquilo y halógeno, o R^2 pueden tomarse junto con R^1 para formar un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

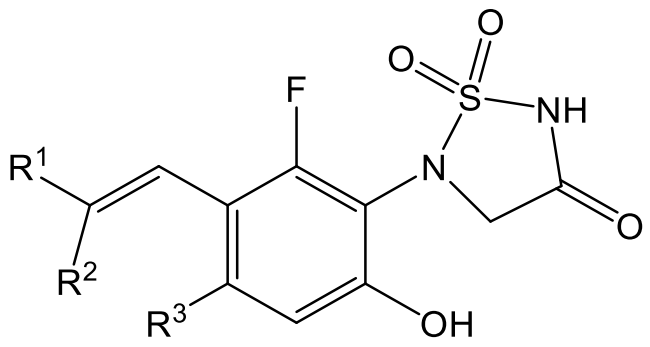
en donde dicho cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, o heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros no está sustituido o sustituido con uno o más R^4.

En una modalidad específica de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula I descrita en la presente, más en particular de acuerdo con las fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, aun más en particular de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1, A2, 1 y 2 en la presente, por lo que ∿∿∿ representa un doble enlace (═══).

En otra modalidad específica de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula I descrita en la presente, más en particular de

acuerdo con las fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, aun más en particular de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1, A2, 1 y 2 en la presente, por lo que ∿∿∿ representa un triple enlace (≡).

3. Un compuesto de la fórmula (Ia), o un isómero (preferentemente un estereoisómero o un tautómero), un solvato, una sal (preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable) o un profármaco de esta, preferentemente una sal, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o profármaco de estos,



(Ia)

en donde:

- R^1 se selecciona de alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; cicloalquilalquilo; cicloalquenilalquilo; cicloalquinilalquilo; cicloalquilheteroalquilo; cicloalquenilheteroalquilo; cicloalquinilheteroalquilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; heteroarilalquilo; heterociclilalquilo; arilheteroalquilo; heteroarilheteroalquilo; y heterociclilheteroalquilo;

por lo que cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquinilalquilo, cicloalquilheteroalquilo,

cicloalquenilheteroalquilo, cicloalquinilheteroalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, y heterociclilheteroalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más R^4;

- R^2 se selecciona de hidrógeno: alquilo y halógeno, o R^2 pueden tomarse junto con R^1 para formar un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un cicloalquenilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un cicloalquinilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

- R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; $-S(O)(NZ^3)Z^1$; $-S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; $-C(O)H$; $-C(O)Z^2$; $-C(O)OH$; $-C(O)OZ^1$; $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; $-P(O)Z^3Z^4$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está

sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo;

heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo,

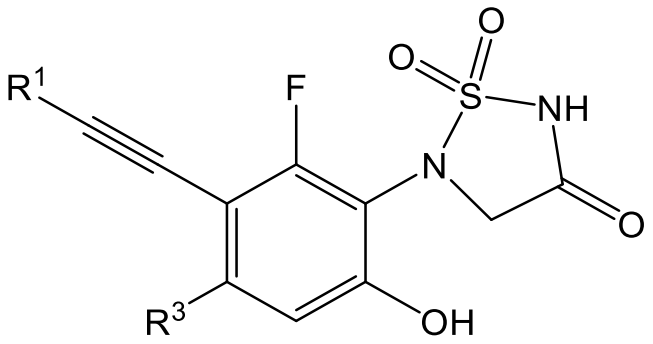
heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$.

Para una especificación adicional de esta modalidad, R^2 se selecciona de hidrógeno; alquilo y halógeno, o R^2 pueden tomarse junto con R^1 para formar un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un cicloalquenilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un cicloalquinilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

en donde dicho cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cicloalquenilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cicloalquinilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o más R^4.

4. Un compuesto de la fórmula (Ib), o un isómero (preferentemente un estereoisómero o un tautómero), un solvato, una sal (preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable) o un profármaco de este, preferentemente una sal, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o profármaco de estos,



(Ib)

en donde:

- R^1 se selecciona de alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; cicloalquilalquilo; cicloalquenilalquilo; cicloalquinilalquilo; cicloalquilheteroalquilo; cicloalquenilheteroalquilo; cicloalquinilheteroalquilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; heteroarilalquilo; heterociclilalquilo; arilheteroalquilo; heteroarilheteroalquilo; y heterociclilheteroalquilo;

  por lo que cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquinilalquilo, cicloalquilheteroalquilo, cicloalquenilheteroalquilo, cicloalquinilheteroalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, y heterociclilheteroalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más R^4;

- R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; $-S(O)(NZ^3)Z^1$; $-S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; $-C(O)H$; $-C(O)Z^2$; $-C(O)OH$; $-C(O)OZ^1$; - $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; $-P(O)Z^3Z^4$; alquilo;

alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está

sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo,

=O, halógeno, -SH, =S, -CF_3, -O-alquilo, -OCF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y -N(alquilo)$_2$.

En una modalidad específica de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IIIb) y (IIIc), descritas en la presente, más en particular de acuerdo con las otras fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, aun más en particular de acuerdo con las declaraciones A1-A20, B1-B17, 1, 2, 3, 4, 5, 6, y 7 en la presente, por lo que:

- cada alquilo es alquilo de C_1-C_{18} miembros, más en particular es un alquilo de C_1-C_{12} miembros; aun más en particular es un alquilo de C_1-C_9 miembros; aun más en particular es un alquilo de C_1-C_6 miembros; que incluye cuando tal alquilo se une, por ejemplo, a arilo, heteroarilo o heterociclo como, por ejemplo, en arilalquilo, heteroarilalquilo y heterociclo-alquilo;

- cada alquenilo es alquenilo de C_2-C_{18} miembros, más en particular es un alquenilo de C_2-C_{12} miembros; aun más en particular es un alquenilo de C_2-C_9 miembros; aun más en particular es un alquenilo de C_2-C_6 miembros; que incluye cuando tal alquenilo se une a, por ejemplo, a arilo, heteroarilo o heterociclo como, por ejemplo, en arilalquenilo, heteroarilalquenilo y heterociclo-alquenilo;

- cada alquinilo es alquinilo de C_2-C_{18} miembros, más en particular es un alquinilo de C_2-C_{12} miembros; aun más en particular es un alquinilo de C_2-C_9 miembros; aun más en particular es un alquinilo de C_2-C_6 miembros; que incluye cuando tal alquinilo se une a, por ejemplo, arilo, heteroarilo o heterociclo como, por ejemplo, en arilalquinilo, heteroarilalquinilo y heterociclo-alquinilo;

- cada heteroalquilo es heteroalquilo de C_1-C_{18} miembros, más en particular es un heteroalquilo C_1-C_{12} miembros; aun más en particular es un heteroalquilo de C_1-C_9 miembros; aun más en particular es un heteroalquilo de C_1-C_6 miembros; que incluye

cuando tal heteroalquilo se une, por ejemplo, a arilo, heteroarilo o heterociclo como, por ejemplo, en arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo y heterociclo-heteroalquilo;

- cada heteroalquenilo es heteroalquenilo de C_2-C_{18} miembros, más en particular es un heteroalquenilo C_2-C_{12} miembros; aun más en particular es un heteroalquenilo de C_2-C_9 miembros; aun más en particular es un heteroalquenilo de C_2-C_6 miembros; que incluye cuando tal heteroalquenilo se une a, por ejemplo, arilo, heteroarilo o heterociclo como, por ejemplo, en arilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquenilo y heterociclo-heteroalquenilo; y

- cada heteroalquinilo es heteroalquinilo de C_2-C_{18} miembros, más en particular es un heteroalquinilo de C_2-C_{12} miembros; aun más en particular es un heteroalquinilo de C_2-C_9 miembros; aun más en particular es un heteroalquinilo de C_2-C_6 miembros; que incluye cuando tal alquenilo se une a, por ejemplo, arilo, heteroarilo o heterociclo como, por ejemplo, en arilheteroalquinilo, heteroarilheteroalquinilo y heterociclo-heteroalquinilo.

En otra modalidad específica de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IIIb) y (IIIc), descritas en la presente, más en particular de acuerdo con las otras fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, aun más en particular de acuerdo con las declaraciones A1-A20, B1-B17, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 en la presente, por lo que:

- cada cicloalquilo es cicloalquilo de C_3-C_{18} miembros, más en particular es un cicloalquilo de C_3-C_{12} miembros; aun más en particular es un cicloalquilo de C_3-C_9 miembros; aun más en particular es un cicloalquilo de C_3-C_6 miembros;

- cada cicloalquenilo es cicloalquenilo de C_5-C_{18} miembros, más en particular es un cicloalquenilo de C_5-C_{12} miembros; aun más en particular es un cicloalquenilo de C_5-C_9 miembros; aun más en particular es un cicloalquenilo de C_5-C_6 miembros;

- cada cicloalquinilo es cicloalquinilo de C_5-C_{18} miembros, más en particular es un cicloalquinilo de C_5-C_{12} miembros; aun más en particular es un cicloalquinilo de C_5-C_9 miembros; aun más en particular es un cicloalquinilo de C_5-C_6 miembros;

En otra modalidad específica de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IIIb) y (IIIc), descritas en la presente, más en particular de acuerdo con las fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, aun más en particular de acuerdo con las declaraciones A1-A20, B1-B17, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 en la presente, por lo que:

- cada arilo es arilo de C_6-C_{20} miembros, más en particular es un arilo de C_6-C_{14} miembros; aun más en particular es un arilo de C_6-C_{10} miembros; que incluye cuando tal arilo se une a alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo o heteroalquinilo, como en arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo;

- cada heteroarilo es heteroarilo de 5 a 20 miembros, más en particular es un heteroarilo de 6 a 14 miembros; aun más en particular es un heteroarilo de 6 a 10 miembros; que incluye cuando tal heteroarilo se une a alquilo, alquenilo o alquinilo, tal como en heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo;

- cada heterociclo es heterociclo de 5 a 20 miembros, más en particular es un heterociclo de 6 a 14 miembros; aun más en particular es un heterociclo de 6 a 10 miembros; que incluye cuando tal heterociclo se une a alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo como en heterocicloalquilo, heterociclealquenilo, heterociclealquinilo, heterocicleheteroalquinilo y heterocicleheteroalquinilo.

En otra modalidad específica de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I), (Ia) y (Ib) descritas en la presente, más en

particular de acuerdo con las fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, aun más en particular de acuerdo con las declaraciones A1, A6, A7, 1, 2, 3 y 4 en la presente, por lo que

- R^1 se selecciona de alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; y heterociclo; por lo que cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más R^4; o

- R^1 se selecciona de alquilo; alquenilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; arilo; heteroarilo; y heterociclo; por lo que cada uno de dichos alquilo, alquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más R^4; o

- R^1 se selecciona de alquilo; alquenilo; heteroalquilo; cicloalquilo; arilo; heteroarilo; y heterociclo; por lo que cada uno de dichos alquilo, alquenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más R^4; o

- R^1 se selecciona de alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; y heteroalquinilo; por lo que cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo no está sustituido o está sustituido con uno o más R^4; o

- R^1 se selecciona de cicloalquilo: cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; y heterociclo; por lo que cada uno de dichos cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más R^4; o

- R^1 se selecciona de arilo: y heteroarilo; por lo que cada uno de dichos arilo y heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno o más R^4.

En modalidades aun más particulares de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I), (Ia) y (Ib) descritas en la presente, más en particular de acuerdo con las fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, aun más en particular de acuerdo con las declaraciones A1, A6, A7, 1, 2, 3 y 4 en la presente, por lo que:

- R^1 se selecciona de alquilo C_1-C_6; aun más específicamente, por lo que R^1 se selecciona de metilo, etilo, propilo; butilo; pentilo y hexilo; o

- R^1 se selecciona de heteroalquilo C_1-C_6; o

- R^1 se selecciona de cicloalquilo C_3-C_6; aun más específicamente, por lo que R^1 se selecciona de ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo y ciclohexilo; o

- R1 se selecciona de alquilo C_1-C_6; y cicloalquilo C_3-C_6; aun más específicamente, por lo que R^1 se selecciona de metilo, etilo, propilo; butilo; pentilo; hexilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo y ciclohexilo; o

- más en particular R^1 se selecciona de arilo; aun más específicamente, por lo que R^1 es fenilo; o

- más en particular, R^1 se selecciona de heteroarilo; aun más específicamente, por lo que R^1 se selecciona de pirazolilo; isoxazolilo; piridilo; y tiazolilo; o

- más en particular, R^1 se selecciona de heterociclo; aun más específicamente, por lo que R^1 se selecciona de azetidinilo; oxetanilo; pirrolidinilo; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; tetrahidro-2H-piranilo; y azepanilo.

En otra modalidad específica de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I), (Ia) y (Ib) descritas en la presente, más en particular de acuerdo con las fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos

en la presente, aun más en particular de acuerdo con las declaraciones A1, A6, A7, 1, 2, 3 y 4 en la presente, por lo que

- R^1 se selecciona de alquilo C_1-C_6; aun más específicamente, por lo que R^1 se selecciona de metilo, etilo, propilo; butilo; pentilo y hexilo; y no está sustituido o sustituido con uno o más R^4; o

- R^1 se selecciona de heteroalquilo C_1-C_6 y no está sustituido o está sustituido con uno o más R^4; o

- R^1 se selecciona de cicloalquilo C_3-C_4; aun más específicamente, por lo que R^1 se selecciona de ciclopropilo y ciclobutilo; o R^1 se selecciona de cicloalquilo C_3; aun más específicamente, por lo que R^1 es ciclopropilo; y para cada uno de dichos R^1, R^1 no está sustituido o está sustituido con uno o más R^4.

En otra modalidad específica de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con las fórmulas (I) y (Ia) descritas en la presente, más en particular de acuerdo con las fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, aun más en particular de acuerdo con las declaraciones 1, 2 y 3 en la presente, por lo que

- R^2 se selecciona de hidrógeno: y alquilo; aun más en particular, R^2 es hidrógeno; aun más en particular, R^2 es alquilo; o

- R^2 se toma junto con R^1 para formar un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un cicloalquenilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

- aun más en particular, R^2 se toma junto con R^1 para formar un cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros; o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros.

En otra modalidad específica de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con las fórmulas (I) y (Ia) descritas en la presente, más en particular de

acuerdo con las fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, aun más en particular de acuerdo con las declaraciones 1, 2 y 3 en la presente, por lo que

- R^2 se selecciona de hidrógeno: y alquilo; aun más en particular, R^2 es hidrógeno; aun más en particular, R^2 es alquilo; o
- R^2 se toma junto con R^1 para formar un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un cicloalquenilo de 5, 6 o 7 miembros; o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros; en donde dicho cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cicloalquenilo de 5, 6 o 7 miembros, o heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros no está sustituido o sustituido con uno o más R^4;
- aun más en particular, R^2 se toma junto con R^1 para formar un cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros; o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros; en donde dicho cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, o un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros no está sustituido o sustituido con uno o más R^4.

En modalidades aun más particulares de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I) y (Ia) descritas en la presente, más en particular de acuerdo con las fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, aun más en particular de acuerdo con las declaraciones 1, 2 y 3 en la presente, por lo que:

- R^2 se selecciona de alquilo C_1-C_6; aun más específicamente, por lo que R^2 se selecciona de metilo; etilo; propilo; butilo; pentilo y hexilo; o
- R^2 se toma junto con R^1 para formar un cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros; aun más en particular para formar ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; o cicloheptilo; o
- R^2 se toma junto con R^1 para formar un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros; aun más en particular para formar azetidinilo; oxetanilo; pirrolidinilo; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; tetrahidro-2H-piranilo; y azepanilo; aun más en particular para formar azetidinilo; pirrolidinilo; y piperidinilo.

En modalidades aun más particulares de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I) y (Ia) descritas en la presente, más en particular de acuerdo con las fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, aun más en particular de acuerdo con las declaraciones 1, 2 y 3 en la presente, por lo que:

- R^2 se selecciona de alquilo C_1-C_6; aun más específicamente, por lo que R^2 se selecciona de metilo; etilo; propilo; butilo; pentilo y hexilo; o

- R^2 se toma junto con R^1 para formar un cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros no está sustituido o sustituido con uno o más R^4; aun más en particular para formar ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; o cicloheptilo; en donde dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo no está sustituido o sustituido con uno o más R^4; o

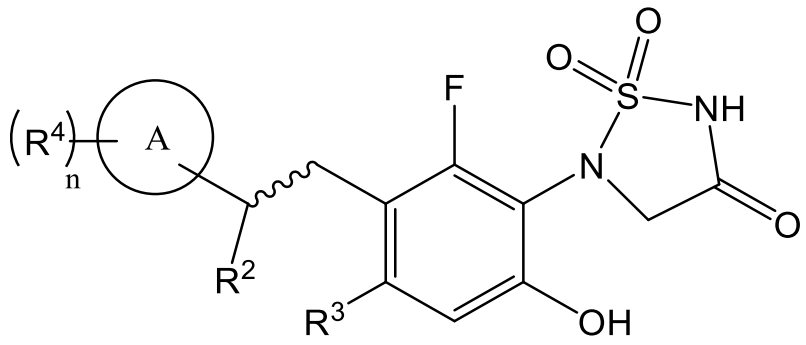
- R^2 se toma junto con R^1 para formar un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros no está sustituido o sustituido con uno o más R^4; aun más en particular para formar azetidinilo; oxetanilo; pirrolidinilo; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; tetrahidro-2H-piranilo; y azepanilo; en donde dicho azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidro-2H-piranilo y azepanilo no está sustituido o sustituido con uno o más R^4; aun más en particular para formar azetidinilo; pirrolidinilo; y piperidinilo; en donde dichos azetidinilo, pirrolidinilo y piperidinilo no están sustituidos o sustituidos con uno o más R^4.

En otra modalidad específica de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I), (Ia) y (Ib) descritas en la presente, más en particular de acuerdo con las fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, aun más en particular de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1-A20, B1-B17, 1, 2, 3 y 4 en la presente, por lo que

- R^3 es hidrógeno; o

R^3 es alquilo C_1-C_6; aun más específicamente, R^3 se selecciona de metilo; etilo; propilo; butilo; pentilo y hexilo; aun más en particular, R^3 se selecciona de metilo, etilo y propilo;

5. Más particularmente, los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula (II) y cualquier subgrupo de estos como se describe en la presente, una forma estereo-isomérica, un tautómero, una sal (en particular una sal farmacéuticamente aceptable), solvato, polimorfo y/o profármaco de estos,



(II)

en donde:

- ∿∿∿ representa un doble enlace (═══) o un triple enlace (≡≡≡);

- el ciclo A se selecciona de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; y heterociclo;

- cuando ∿∿∿ es un triple enlace, entonces R^2 no está presente; cuando ∿∿∿ es un doble enlace, entonces R^2 se selecciona de hidrógeno; alquilo y halógeno;

- R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

- n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; -SCF_3; -SF_5; -CF_3; -OCF_3; -CHF_2; -$OCHF_2$; ciano; nitro; -OZ^1; -SZ^1; -$S(O)Z^1$; -$S(O)_2Z^2$; -$S(O)_2NZ^3Z^4$; -

$S(O)(NZ^3)Z^1$; $-S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; $-P(O)Z^3Z^4$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo;

heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo,

heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

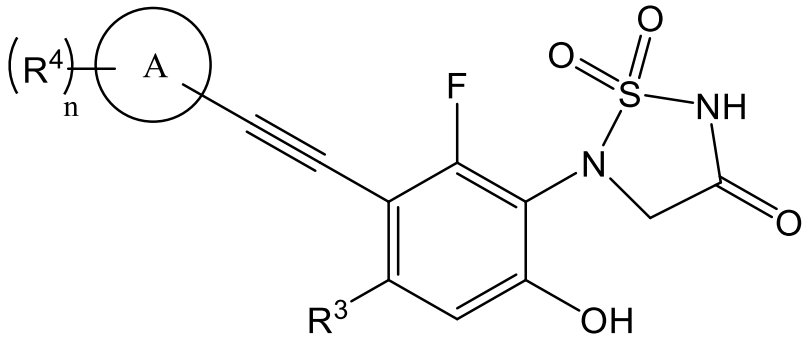
- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más

sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$.

En otra modalidad específica de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (IIa) descrita en la presente, más en particular de acuerdo con las declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente:



(IIa)

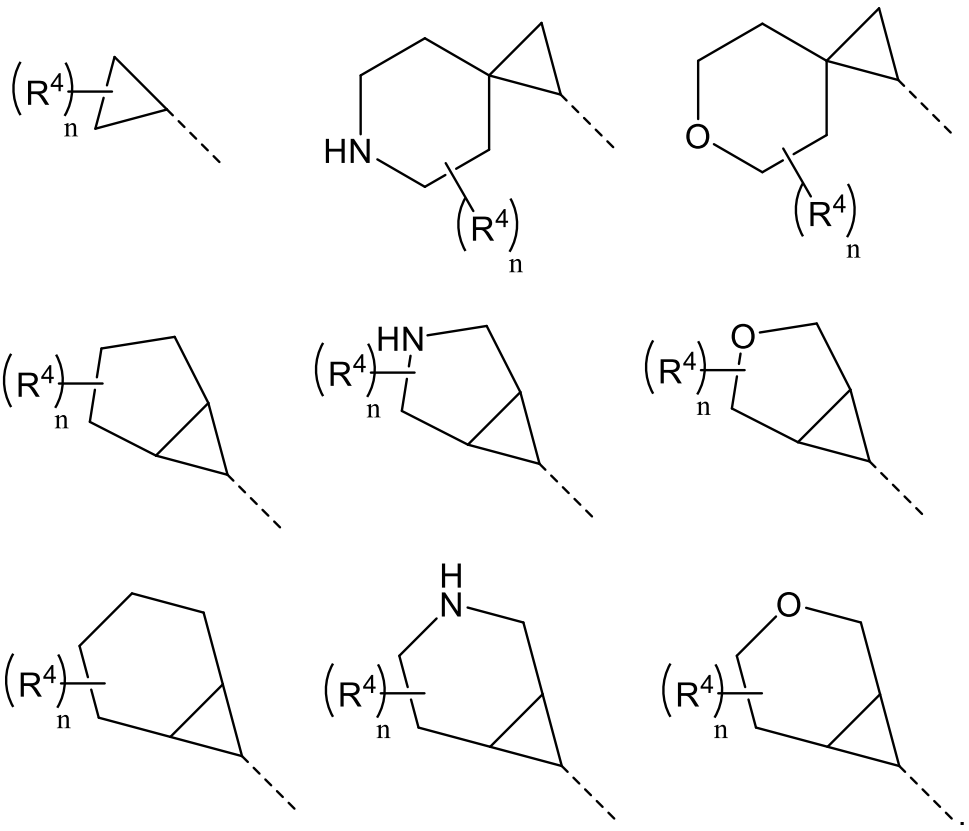
en donde el ciclo A, R^3, n, cada R^4, cada Z^1, cada Z^2, cada Z^3 y cada Z^4 son independientemente de acuerdo con las fórmulas, enunciados, aspectos y modalidades descritos en la presente, tales como para la fórmula (II).

En otra modalidad específica de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, por lo que:

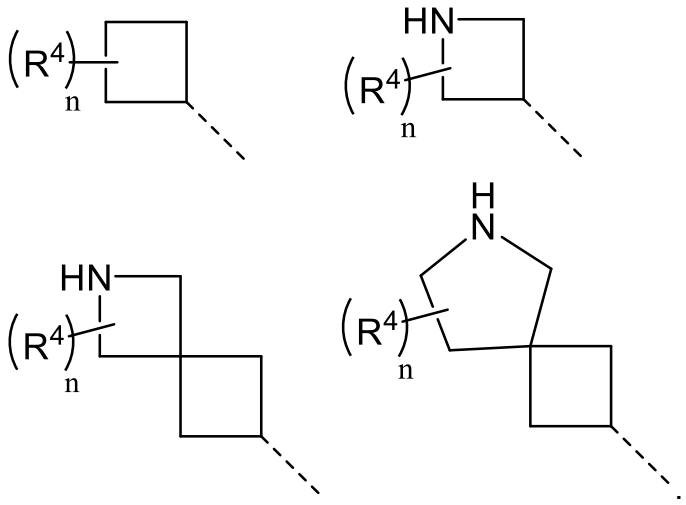
R^1 es el ciclo A seleccionado de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; y heterociclo;

- al menos un sustituyente R^4 está presente en el ciclo A, más en particular tal sustituyente se coloca en la meta-posición.

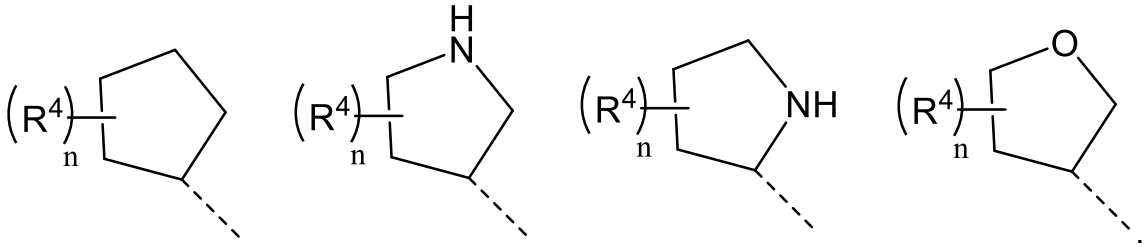
En una modalidad más particular, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, por lo que R^1 o ciclo A no está sustituido o sustituido con uno o más R^4, y se selecciona de las siguientes estructuras:



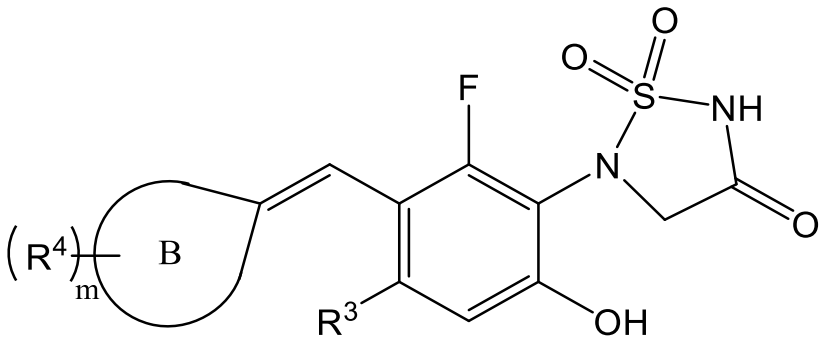
En otra modalidad más particular, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, por lo que R^1 o ciclo A no sustituido o sustituido con uno o más R^4 y se selecciona de las siguientes estructuras:



En aun otra modalidad más particular, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, por lo que R^1 o ciclo A no sustituido o sustituido con uno o más R^4 y se selecciona de las siguientes estructuras:



6. Más particularmente, los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula (III) y cualquier subgrupo de estos como se describe en la presente, una forma estereo-isomérica, un tautómero, una sal (en particular una sal farmacéuticamente aceptable), solvato, polimorfo y/o profármaco de estos,



(III)

en donde:

- el ciclo B se selecciona de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; y heterociclo;

- m se selecciona de 0; 1; 2; 3; 4; y 5;

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; $-S(O)(NZ^3)Z^1$; $-S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; $-C(O)H$; $-C(O)Z^2$; $-C(O)OH$; $-C(O)OZ^1$; $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; $-P(O)Z^3Z^4$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo,

heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

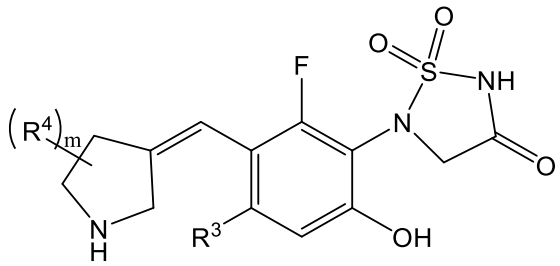
en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

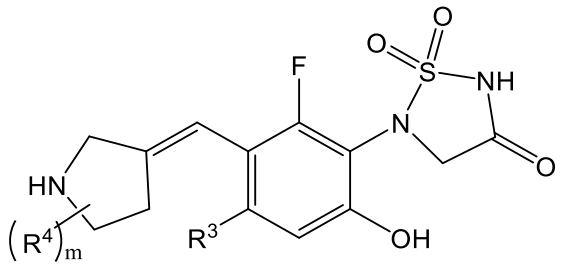
en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$.

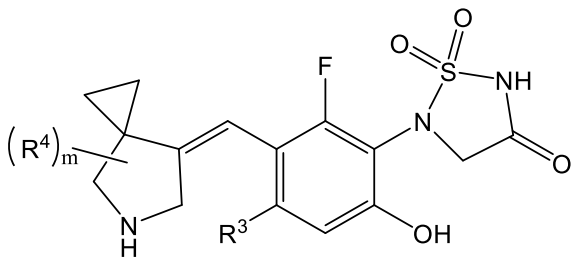
7. Más particularmente, los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula (IIIa), (IIIb) y (IIIc) y cualquier subgrupo de estos como se describe en la presente, una forma estereo-isomérica, un tautómero, una sal (en particular una sal farmacéuticamente aceptable), solvato, polimorfo y/o profármaco de estos,



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

en donde:

- m se selecciona de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;

- R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; $-S(O)(NZ^3)Z^1$; $-S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; $-C(O)H$; $-C(O)Z^2$; $-C(O)OH$; $-C(O)OZ^1$; $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; $-P(O)Z^3Z^4$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo;

heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; y heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo,

heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo;

arilo; heteroarilo; heterociclo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; arilheteroalquilo; arilheteroalquenilo; arilheteroalquinilo; heteroarilalquilo; heteroarilalquenilo; heteroarilalquinilo; heteroarilheteroalquilo; heteroarilheteroalquenilo; heteroarilheteroalquinilo; heterociclilalquilo; heterociclilalquenilo; heterociclilalquinilo; heterociclilheteroalquilo; heterociclilheteroalquenilo; o heterociclilheteroalquinilo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheteroalquenilo, heteroarilheteroalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquenilo y heterociclilheteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$.

En otra modalidad específica de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IIIb) y (IIIc) descritas en la presente, más en particular de acuerdo con las fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, aun más en particular de acuerdo con las

declaraciones A1, A3-A7, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 en la presente, por lo que R^1 está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 R^4; o más específicamente, R^1 está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^4; o más específicamente, R^1 está sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^4; aun más en particular, R^1 está sustituido con 1, 2 o 3 R^4; aun más en particular, R^1 está sustituido con 1 o 2 R^4; aun más en particular, R^1 está sustituido con 1 R^4; o en otra modalidad, R^1 no está sustituido.

En otra modalidad específica de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IIIb) y (IIIc) descritas en la presente, más en particular de acuerdo con las fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, aun más en particular de acuerdo con las declaraciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 en la presente, por lo que R^1 tomado junto con R^2 está sustituido por 1, 2, 3, 4, 5 o 6 R^4; o más específicamente, R^1 tomado junto con R^2 se sustituirá con 1, 2, 3, 4 o 5 R^4; o más específicamente, R^1 tomado junto con R^2 está sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^4; aun más en particular, R^1 tomado junto con R^2 está sustituido con 1, 2 o 3 R^4; aun más en particular, R^1 tomado junto con R^2 está sustituido con 1 o 2 R^4; aun más en particular, R^1 tomado junto con R^2 está sustituido con 1 R^4; o en otra modalidad, R^1 tomado junto con R^2 no está sustituido.

En otra modalidad, los compuestos están de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A2, A8-A12, 5, en donde n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5 y 6. En otra modalidad, los compuestos están de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A2, A8-A12, 5, en donde n se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5. En otra modalidad, los compuestos están de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A2, A8-A12, 5, en donde n se selecciona de 1, 2, 3 y 4. En otra modalidad, los compuestos están de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A2, A8-A12, 5, en donde n se selecciona de 1, 2 y 3. En otra modalidad, los compuestos están de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones

A2, A8-A12, 5, en donde n se selecciona de 1 y 2. En otra modalidad, los compuestos están de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A2, A8-A12, 5, en donde n no es 0.

En otra modalidad más, los compuestos están de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1-B17, 6, en donde m se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5 y 6. En otra modalidad, los compuestos son de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1-B17, 6, en donde m se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5. En otra modalidad, los compuestos son de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1-B17, 6, en donde m se selecciona de 1, 2, 3 y 4. En otra modalidad, los compuestos están de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1-B17, 6 y 7, en donde m se selecciona de 1, 2 y 3. En otra modalidad, los compuestos están de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1-B17, 6 y 7, en donde m se selecciona de 1 y 2. En otra modalidad, los compuestos están de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones B1-B17, 6 y 7, en donde m no es 0.

En otra modalidad específica de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IIIb) y (IIIc), descritas en la presente, más en particular de acuerdo con las fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, aun más en particular de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1-A20, B1-B17, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 en la presente, por lo que:

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; -SCF_3; -SF_5; -CF_3; -OCF_3; -CHF_2; -$OCHF_2$; ciano; nitro; -OZ^1; -SZ^1; -$S(O)Z^1$; -$S(O)_2Z^2$; -$S(O)_2NZ^3Z^4$; -$S(O)(NZ^3)Z^1$; -$S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; -C(O)H; -$C(O)Z^2$; -C(O)OH; -$C(O)OZ^1$; -$C(O)NZ^3Z^4$; -NZ^3Z^4; -$NZ^3S(O)_2Z^1$; -$NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; -$NZ^3C(O)OZ^1$; -$NZ^3C(O)Z^1$; -$NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; -$P(O)Z^3Z^4$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; y heterociclo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; o

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; heteroalquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; heteroarilo; y heterociclo;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; o

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; =O; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; $-OZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; alquilo; heteroalquilo; cicloalquilo; arilo; heteroarilo; y heterociclo;

en donde dicho alquilo, heteroalquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$.

En otra modalidad específica de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IIIb) y (IIIc), descritas en la presente, más en particular de acuerdo con las fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, aun más en particular de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1-A20, B1-B17, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 en la presente, por lo que:

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-S(O)_2NZ^3Z^4$; $-S(O)(NZ^3)Z^1$; $-S(NZ^3)(NZ^3)Z^1$; $-C(O)H$; $-C(O)Z^2$; $-C(O)OH$; $-C(O)OZ^1$; $-C(O)NZ^3Z^4$; $-NZ^3Z^4$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3S(O)_2NZ^3Z^4$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; $-NZ^3C(O)NZ^3Z^4$; $-P(O)Z^3Z^4$; alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-9}; heteroalquenilo C_{2-9}; heteroalquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-9}; cicloalquinilo C_{5-9}; arilo; heteroarilo; y heterociclo;

en donde dicho alquilo C_{1-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, heteroalquilo C_{1-9}, heteroalquenilo C_{2-9}, heteroalquinilo C_{2-9}, cicloalquilo C_{3-9}, cicloalquenilo C_{5-9}, cicloalquinilo C_{5-9}, arilo, heteroarilo y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; o

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; nitro; $-OZ^1$; $-SZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; $-C(O)H$; $-C(O)Z^2$; $-C(O)OH$; $-C(O)OZ^1$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; alquilo C_{1-9}; alquenilo C_{2-9}; alquinilo C_{2-9}; heteroalquilo C_{1-9}; heteroalquenilo C_{2-9}; heteroalquinilo C_{2-9}; cicloalquilo C_{3-9}; cicloalquenilo C_{5-9}; cicloalquinilo C_{5-9}; arilo; heteroarilo; y heterociclo;

en donde dicho alquilo C_{1-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, heteroalquilo C_{1-9}, heteroalquenilo C_{2-9}, heteroalquinilo C_{2-9}, cicloalquilo C_{3-9}, cicloalquenilo C_{5-9},

cicloalquinilo C_{5-9}, arilo, heteroarilo y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-9},cicloalquilo C_{3-9}, alquenilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-9}, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; o

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; =O; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; $-OZ^1$; $-S(O)Z^1$; $-S(O)_2Z^2$; -C(O)H; $-C(O)Z^2$; -C(O)OH; $-C(O)OZ^1$; $-NZ^3S(O)_2Z^1$; $-NZ^3C(O)OZ^1$; $-NZ^3C(O)Z^1$; alquilo C_{1-9}; heteroalquilo C_{1-9}; cicloalquilo C_{3-9}; arilo; heteroarilo; y heterociclo;

en donde dicho alquilo C_{1-9}, heteroalquilo C_{1-9}, cicloalquilo C_{3-9}, arilo, heteroarilo y heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$.

En otra modalidad específica de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IIIb) y (IIIc), descritas en la presente, más en particular de acuerdo con las fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, aun más en particular de acuerdo con declaraciones de una cualquiera de A1-A20, B1-B17, 1, 2, 3, 4, 5 y 6 y 7 en la presente, por lo que:

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; =O; =S; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; alcoxi; y alquilo; en donde dichos alcoxi y alquilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; o más específicamente

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; CF_3; $-OCF_3$; $-CHF_2$; $-OCHF_2$; ciano; alcoxi; y alquilo; en donde dichos alcoxi y alquilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$; $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH, $-NH_2$, -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; o más específicamente

- cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxilo; CF_3; $-OCF_3$; alcoxi; y alquilo; o más específicamente

- cada R^4 se selecciona independientemente de F; Cl; hidroxilo; CF_3; $-OCF_3$; alcoxi; y alquilo.

En otra modalidad específica de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IIIb) y (IIIc), descritas en la presente, más en particular de acuerdo con las fórmulas, declaraciones, modalidades y aspectos descritos en la presente, aun más en particular de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones A1-A20, B1-B17, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 en la presente, por lo que:

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; y heteroalquinilo; en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, y heteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; y heteroalquinilo; en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, y heteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno

o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; heteroalquilo; heteroalquenilo; y heteroalquinilo; en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, y heteroalquinilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$; y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$.

En otra modalidad más particular,

- cada Z^1 se selecciona independientemente de alquilo; y cicloalquilo; en donde dicho alquilo y cicloalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^2 se selecciona independientemente de hidroxilo; alquilo; y cicloalquilo; en donde dicho alquilo y cicloalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, $-CF_3$, -O-alquilo, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y $-N(alquilo)_2$;

- cada Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo; y cicloalquilo; en donde dicho alquilo y cicloalquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes

seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, -CF_3, -O-alquilo, -OCF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y -N(alquilo)$_2$; y en donde cada Z^3 y Z^4 pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, =O, halógeno, -SH, =S, -CF_3, -O-alquilo, -OCF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, ciano, nitro, -C(O)OH; NH_2; -NHalquilo, y -N(alquilo)$_2$.

En una modalidad particular, los compuestos de la invención se seleccionan de los compuestos enumerados en la Tabla 1 y como se describe con su nombre químico a continuación.

Cpd001: 1,1-dióxido de 5-(3-(ciclopentiletinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd002: 1,1-dióxido de 5-(3-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd003: 1,1-dióxido de 5-(3-((3-clorofenil)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd004: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-3-((3-fluorofenil)etinil)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd005: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(piridin-2-iletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd006: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(piridin-3-iletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd007: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(metilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd008: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(feniletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd009: 1,1-dióxido de 5-(3-(ciclopropiletinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd010: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd011: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(4-metilpent-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd012: 1,1-dióxido de 5-(3-((2,5-difluorofenil)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd013: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((2-metiltiazol-4-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd014: 1,1-dióxido de 5- (2-fluoro-6-hidroxi-3- ((5-metilisoxazol-3-il) etinil) fenil) -1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd015: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((5-metiltiazol-2-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd016: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((3-(trifluorometil)fenil)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd017: 1,1-dióxido de 5-(3-((3,4-diclorofenil)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd018: 1,1-dióxido de 5-(3-((1H-pirazol-5-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd019: 1,1-dióxido de 5-(3-(azetidin-3-iletinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd020: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-2-iletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd021: 1,1-dióxido de 5-(3-((1-acetilazetidin-3-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd022: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-3-iletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd023: 1,1-dióxido de 5-(3-(ciclohexiletinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd024: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(piperidin-4-iletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd025: 1,1-dióxido de 5-(3-(but-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd026: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd027: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-metilbut-3-en-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd028: N-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-metilenbut-3-in-1-il)metanosulfonamida;

Cpd029: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((3-metoxifenil)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd030: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((3-hidroxioxetan-3-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd031: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((3-metoxioxetan-3-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd032: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-fenilciclopropil)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd033: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((4-metoxifenil)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd034: 1,1-dióxido de 5-(3-((3-cloro-4-metoxifenil)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd035: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(prop-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd036: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-4-metil-3-(feniletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd037: 1,1-dióxido de (E)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-3-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd038: 1,1-dióxido de (Z)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-3-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd039: 1,1-dióxido de 5-(3-(azetidin-3-ilidenmetil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd040: 1,1-dióxido de (E)-5-(2-fluoro-3-(3-fluorostiril)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd041: 1,1-dióxido de (E)-5-(3-(2-ciclopropilvinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd042: 1,1-dióxido de (E)-5-(3-(3,3-dimetilbut-1-en-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd043: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(2-metilprop-1-en-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd044: 1,1-dióxido de (E)-5-(3-(2-ciclohexilvinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd045: 1,1-dióxido de (E)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-estirilfenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd046: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd047: 1,1-dióxido de 5-(3-(ciclopentilidenmetil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd048: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-propilpiperidin-4-ilideno)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd049: N-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-metilbut-3-in-2-il)metanosulfonamida;

Cpd050: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirimidin-5-iletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd051: 1,1-dióxido de 5-(3-((2,3-difluorofenil)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd052: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd053: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd054: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd055: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-metoxiprop-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd056: 1,1-dióxido de 5-(3-((1H-pirazol-4-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd057: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-metilbut-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd058: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((5-metoxipiridin-3-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd059: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((6-metilpiridin-3-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd060: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd061: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd062: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((tetrahidrofurano-3-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd063: 1,1-dióxido de 5-(3-(ciclopropiletinil)-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd064: 1,1-dióxido de 5-(3-((1H-imidazol-2-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd065: 1,1-dióxido de 5-(3-((1H-imidazol-5-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd066: 1,1-dióxido de 5-(3-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd067: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirazin-2-iletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd068: 1,1-dióxido de 5-(3-((5-cloropiridin-3-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd069: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((5-metilpiridin-3-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd070: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3,3,3-trifluoroprop-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

Cpd071: N-(3-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)prop-2-in-1-il)metanosulfonamida;

Cpd072: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd073: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-metilpent-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd074: 1,1-dióxido de 5-(3-((3,3-difluorociclobutil)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd075: 1,1-dióxido de 5-(3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd076: N-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)but-3-in-2-il)metanosulfonamida

Cpd077: 1,1-dióxido de 5-(3-(((1R,5S,6S)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd078: 1,1-dióxido de 5-(3-((2,2-dimetilciclopropil)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd079: 1,1-dióxido de 5-(3-(((1R,5S,6S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd080: 1,1-dióxido de 5-(3-(4-amino-3-metilbut-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd080-en1: 1,1-dióxido de 5-(3-(4-amino-3-metilbut-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd080-en2: 1,1-dióxido de 5-(3-(4-amino-3-metilbut-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd081: 1,1-dióxido de 5-(3-((1H-1,2,4-triazol-5-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd082: 5-((3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)etinil)nicotinonitrilo

Cpd083: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd084: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(piridazin-4-iletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd085: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(piridazin-3-iletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd086: 1,1-dióxido de 5-(3-(((1R,5S,6S)-3-(etilsulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd087: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(((1R,5S,6S)-3-(metilsulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd088: (1R,5S,6S)-6-((3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)etinil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de metilo

Cpd089: 1,1-dióxido de 5-(3-(((1R,5S,6S)-3-(ciclopropilsulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd090: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(((1R,5S,6S)-3-(morfolinosulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd091: 1,1-dióxido de 5-(3-(((1R,5S,6S)-3-(bencilsulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd092: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(((1R,5S,6S)-3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd093: (1R,5S,6S)-6-((3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)etinil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida

Cpd094: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(prop-1-in-1-il-d3)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd095: 1,1-dióxido de (Z)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(piperidin-3-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd096: 1,1-dióxido de (E)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(piperidin-3-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd097: 1,1-dióxido de 5-(3-(4-aminobut-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd098: 1,1-dióxido de 5-(3-((6-oxaespiro[2.5]octan-1-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd099: 1,1-dióxido de rel-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(((1R,6R,7R)-3-(metilsulfonil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-7-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd100: rel-N-((1R,5R,6R)-6-((3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)etinil)biciclo[3.1.0]hexan-2-il)metanosulfonamida

Cpd101: 1,1-dióxido de 5-(3-(((1R,5S,6R)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd102: 1,1-dióxido de 5-(3-((2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd103: 1,1-dióxido de 5-(3-(((1S,3S)-3-aminociclobutil)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd104: 1,1-dióxido de 5-(3-(((1R,3R)-3-aminociclobutil)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd105: 1,1-dióxido de rel-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd106: 1,1-dióxido de rel-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(((1R,2R)-2-(metoximetil)ciclopropil)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd107: rel-(1R,2R)-2-((3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)etinil)-N-metilciclopropano-1-carboxamida

Cpd108: 1,1-dióxido de 5-(3-((5-(2-(dimetilamino)etil)piridin-3-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd109: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-4-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd110: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-(2-(metilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd111: 1,1-dióxido de 5-(3-((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd112: 1,1-dióxido de 5-(3-((E)-2-((1R,5S,6S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)vinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd113: 1,1-dióxido de 5-(3-((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd114: 1,1-dióxido de (E)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-metilpirrolidin-3-ilideno)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd115: 1,1-dióxido de (Z)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-metilpirrolidin-3-ilideno)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd116: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd117: 1,1-dióxido de rel-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(((1R,5S,6R)-3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd118: 1,1-dióxido de (R)-5-(3-(3-aminobut-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd119: 1,1-dióxido de (S)-5-(3-(3-aminobut-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd120: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(((1R,5S,6S)-3-(piperidin-4-ilsulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd121: (1R,5S,6S)-N-(2-aminoetil)-6-((3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)etinil)-N-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida

Cpd122: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(((1R,5S,6S)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd123: 1,1-dióxido de 5-(3-((6-azaespiro[3.4]octan-2-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd124-en1: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-metil-4-(metilamino)but-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd124-en2: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-metil-4-(metilamino)but-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd125-en1: 1,1-dióxido de 5-(3-(3-(aminometil)pent-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd125-en2: 1,1-dióxido de 5-(3-(3-(aminometil)pent-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd126-en1: 1,1-dióxido de 5-(3-(5-amino-3-metilpent-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd126-en2: 1,1-dióxido de 5-(3-(5-amino-3-metilpent-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd127: 1,1-dióxido de 5-(3-(((1R,5S,6s)-3-((2-(dimetilamino)etil)sulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd128: 1,1-dióxido de rel-5-(3-(((1R,2R)-2-(aminometil)ciclopropil)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd129: rel-N-(((1R,2R)-2-((3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)etinil)ciclopropil)metil)metanosulfonamida

Cpd130: 1,1-dióxido de (R,Z)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((5-metilpirrolidin-3-ilideno)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd131: 1,1-dióxido de (R,E)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((5-metilpirrolidin-3-ilideno)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd132: 1,1-dióxido de (S,Z)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((5-metilpirrolidin-3-ilideno)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd133: 1,1-dióxido de (S,E)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((5-metilpirrolidin-3-ilideno)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd134: 1,1-Dióxido de 5-(3-((6-azaespiro[2.5]octan-1-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd135: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((6-(metilsulfonil)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd136: 1,1-dióxido de (R)-5-(3-(4-aminopent-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd137: 1,1-dióxido de (S)-5-(3-(4-aminopent-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd138: 5-[3-(4-aminopent-4-en-1-inil)-2-fluoro-6-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd139: 1,1-dióxido de (Z)-5-(3-((5-azaespiro[2.4]heptan-7-ilideno)metil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd140: 1,1-dióxido de rel-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(((1S,2S)-2-((metilamino)metil)ciclopropil)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd141: 1,1-dióxido de rel-5-(3-(((1S,2S)-2-((dimetilamino)metil)ciclopropil)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd142-en1: 1,1-dióxido de *rel*-5-(3-(((1*R*,6*R*,7*R*)-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-7-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd142-en2: 1,1-dióxido de *rel*-5-(3-(((1*R*,6*R*,7*R*)-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-7-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd143: 1,1-dióxido de (*S*,*Z*)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((4-(hidroximetil)pirrolidin-3-ilideno)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd144: 1,1-dióxido de (*S*,*E*)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((4-(hidroximetil)pirrolidin-3-ilideno)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd145: 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((4-metilpirrolidin-3-ilideno)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd146: 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(4-etil-2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-3-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd147: 1,1-dióxido de (*E*)-5-(4-etil-2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-3-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd148: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(4-(metilamino)but-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd149-en1: 1,1-dióxido de (*E*)-5-(3-(4-amino-3-metilbut-1-en-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd149-en2: 1,1-dióxido de (*E*)-5-(3-(4-amino-3-metilbut-1-en-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd150: 1,1-dióxido de *rel*-5-(3-(((1*R*,2*R*)-2-((2-(dimetilamino)etoxi)metil)ciclopropil)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd151: 1,1-dióxido de *rel*-5-(3-(((1*R*,2*R*)-2-(clorometil)ciclopropil)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd152: 1,1-dióxido de *rel*-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(((1*R*,2*R*)-2-(morfolinometil)ciclopropil)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd153: 1,1-dióxido de *rel*-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(((1*R*,2*R*)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclopropil)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd154: 1,1-dióxido de *rel*-5-(3-(((1*S*,2*S*)-2-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd155: 1,1-dióxido de *rel*-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(((1*R*,2*R*)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)ciclopropil)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd156: 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(3-((4-etilpirrolidin-3-ilideno)metil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd157: 1,1-dióxido de (*E*)-5-(3-((4-etilpirrolidin-3-ilideno)metil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd158: 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(3-((4-ciclopropilpirrolidin-3-ilideno)metil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd159: 1,1-dióxido de (*E*)-5-(3-((4-ciclopropilpirrolidin-3-ilideno)metil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd160: 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((4-isobutilpirrolidin-3-ilideno)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd161: 1,1-dióxido de 5-(3-(azetidin-2-iletinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd162: 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-4-metil-3-(pirrolidin-3-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd163: 1,1-dióxido de (*E*)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-4-metil-3-(pirrolidin-3-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd156-en1: 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(3-((4-etilpirrolidin-3-ilideno)metil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd156-en2: 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(3-((4-etilpirrolidin-3-ilideno)metil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd158-en1: 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(3-((4-ciclopropilpirrolidin-3-ilideno)metil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd158-en2: 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(3-((4-ciclopropilpirrolidin-3-ilideno)metil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd164: 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(3-((2,2-dimetilpirrolidin-3-ilideno)metil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd165: 1,1-dióxido de (*E*)-5-(3-((2,2-dimetilpirrolidin-3-ilideno)metil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd166: 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(((1*R*,5*S*,6*S*)-3-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd167: 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(3-((1-etilpirrolidin-3-ilideno)metil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Cpd168: 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(3-((8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-4-ilideno)metil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

En una modalidad particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con las fórmulas proporcionadas en la presente seleccionadas de (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IIIb) y (IIIc) u otras fórmulas, aspectos, declaraciones o modalidades descritas en la presente, siempre que:

- R^1 no es alquilo; o
- R^1 no es cicloalquilo; o
- R^1 no es arilo; más en particular R^1 no es fenilo; o
- R^1 no es heteroarilo; más en particular R^1 no es piridilo; o
- R^1 no es heterociclo; más en particular R^1 no es pirazolilo;

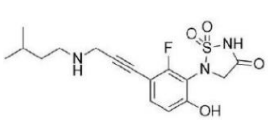
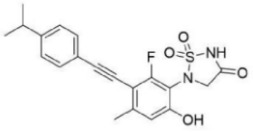
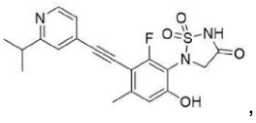
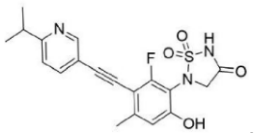
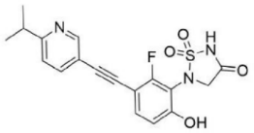
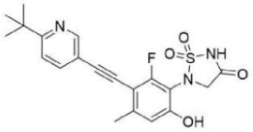
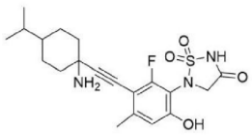
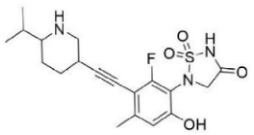
En una modalidad particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con las fórmulas proporcionadas en la presente seleccionadas de (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IIIb) y (IIIc) u otras fórmulas, aspectos, declaraciones o modalidades descritas en la presente siempre que R^2 no sea hidrógeno.

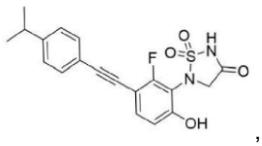
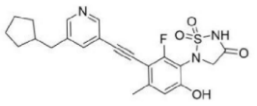
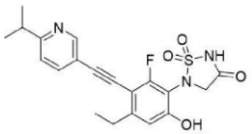
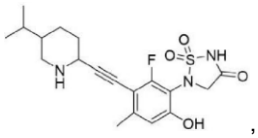
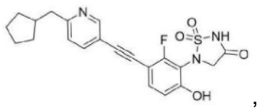
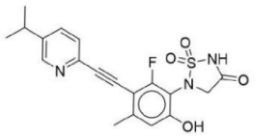
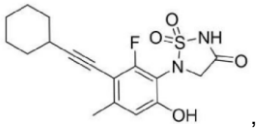
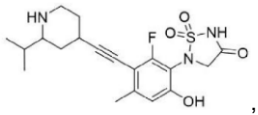
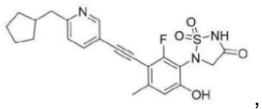
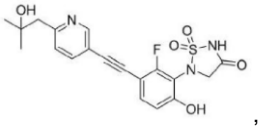
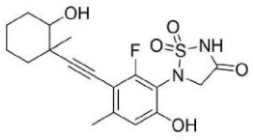
En una modalidad particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con las fórmulas proporcionadas en la presente seleccionadas de (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IIIb) y (IIIc) u otras fórmulas, aspectos, declaraciones o modalidades descritas en la presente siempre que R^3 no sea hidrógeno.

En una modalidad particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con las fórmulas proporcionadas en la presente seleccionadas de (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IIIb) y (IIIc) u otras fórmulas, aspectos, declaraciones o modalidades descritas en la presente siempre que n no sea 0; o n no es 1; o n no es 2; o n no es 1 ni 2; o n no es 0 ni 2.

En una modalidad particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con las fórmulas proporcionadas en la presente seleccionadas de (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IIIb) y (IIIc) u otras fórmulas, aspectos, declaraciones o modalidades descritas en la presente siempre que m no sea 0; o m no es 1; o m no es 2; o m no es 1 ni 2; o m no es 0 ni 2.

En una modalidad particular de la presente invención, dicho compuesto no es un compuesto enumerado a continuación:


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.

Los presentes compuestos usados en la presente invención también pueden existir en su forma estereoquímicamente isomérica, que define todos los posibles compuestos constituidos por los mismos átomos unidos mediante la misma secuencia de enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos abarca la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles que dicho compuesto pueda poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Se pretende que todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos utilizados en la presente invención, tanto en forma pura como mezcladas con las otras, queden englobadas dentro del alcance de la presente invención, incluyendo cualquiera de las mezclas racémicas o racematos.

Más generalmente, la invención se relaciona con los compuestos de las fórmulas descritas en la presente y a sus modalidades, declaraciones y aspectos que de estas resultan útiles como agentes con actividad biológica o como agentes de diagnóstico. Cualquiera de los usos mencionados con respecto a la presente invención puede

restringirse a un uso no médico, un uso no terapéutico, un uso no diagnóstico, o exclusivamente un uso in vitro, o un uso relacionado con células alejadas de un animal.

Los compuestos de la presente descripción son inhibidores de PTPN2 y/o PTPN1 de molécula pequeña. Los inhibidores de PTPN2 y/o PTPN1 de molécula pequeña son útiles, p. ej., para el tratamiento del cáncer, que incluye sin limitaciones, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer de hígado, cáncer de piel, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de cerebro y cáncer de próstata, mesoteliomas, y/o sarcomas. En otras modalidades, los inhibidores de PTPN2 y/o PTPN1 de molécula pequeña son útiles para el tratamiento de cánceres seleccionados de cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, cáncer de mama, mieloma múltiple o cánceres de células secretoras. En modalidades más particulares, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de cánceres seleccionados de cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, cáncer de mama, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de pulmón de células no pequeñas. Aun en modalidades más particulares, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento del cáncer de colon, melanoma y cáncer de pulmón. En algunas modalidades, los cánceres sólidos se caracterizan por la sobreexpresión de PTPN2 y/o PTPN1.

Los inhibidores de PTPN2 y/o PTPN1 de molécula pequeña también pueden ser útiles para tratar cánceres que han desarrollado resistencia a tratamientos anteriores. Esto puede incluir, por ejemplo, el tratamiento de cánceres que han desarrollado resistencia a la quimioterapia, a la terapia dirigida o a la inmunoterapia.

Los inhibidores de PTPN2 y/o PTPN1 de molécula pequeña también pueden ser útiles para tratar un cáncer metastásico. En algunos casos, el cáncer metastásico se selecciona de

melanoma uveal metastásico, cáncer esofágico, cáncer de hígado, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma pulmonar, glioma, cáncer de colon, cáncer gástrico, meduloblastoma, cáncer de ovario, carcinoma de células escamosas esofágico, sarcoma, sarcoma de Ewing, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata y meningioma.

En algunas modalidades, los inhibidores de PTPN2 y/o PTPN1 de molécula pequeña son útiles, p. ej., para el tratamiento de trastornos metabólicos, tales como esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés), fibrosis hepática, obesidad, enfermedad cardíaca, aterosclerosis, artritis, cistinosis, diabetes (p. ej., diabetes tipo I, diabetes tipo II o diabetes gestacional) y síndrome metabólico. En algunas modalidades, el tratamiento o prevención de una enfermedad metabólica comprende disminuir o eliminar un síntoma de tal enfermedad metabólica que comprende presión arterial elevada, nivel elevado de azúcar en sangre, aumento de peso, fatiga, visión borrosa, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, diarrea, ictericia, y lo similar.

Los inhibidores de PTPN2 y/o PTPN1 de molécula pequeña y las composiciones farmacéuticas que los comprenden también pueden ser útiles cuando se combinan, tras la administración simultánea, o posterior administración, con otros agentes usados para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer y enfermedades metabólicas. La coadministración incluye administrar dos agentes activos simultáneamente, aproximadamente simultáneamente (p. ej., dentro de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20 o 30 minutos uno del otro), o secuencialmente en cualquier orden. En algunas modalidades, la coadministración se puede lograr mediante la coformulación, es decir, la preparación de una única composición farmacéutica que incluye ambos agentes activos. En otras

modalidades, los agentes activos se pueden formular por separado. En otra modalidad, los agentes activos y/o adyuvantes pueden unirse o conjugarse entre sí.

En ciertas modalidades, el segundo agente es un agente anticancerígeno. En ciertas modalidades, el segundo agente es un agente quimioterapéutico. En otras modalidades, el segundo agente es una inmunoterapia (cáncer) o un agente inmunoterapéutico (cáncer). De nuevo en otras modalidades, el segundo agente es un agente para tratar una enfermedad metabólica. En modalidades particulares, el segundo agente es un agente antidiabético. En algunas modalidades, el segundo agente es un agente contra la obesidad.

‘‘Agente anticancerígeno’’ se refiere a una composición (p. ej., compuesto, fármaco, antagonista, inhibidor, modulador, vacuna, células) que tiene propiedades antineoplásicas o la capacidad de inhibir el crecimiento o proliferación de células o en general un agente que tiene utilidad en el tratamiento o prevención del cáncer y comprende agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes radioterapéuticos, vacunas contra el cáncer y lo similar. En algunas modalidades, un agente anticancerígeno es un agente aprobado por la FDA o EMA o agencia reguladora similar de un país que no sea de los Estados Unidos o Europa, para tratar el cáncer.

La inmunoterapia contra el cáncer se refiere al uso del sistema inmunitario para tratar el cáncer. Los tipos de inmunoterapia usados para tratar el cáncer incluyen terapias basadas en compuestos, terapias celulares, terapias basadas en anticuerpos y terapias con citoquinas. Las inmunoterapias ilustrativas o el agente inmunoterapéutico que pueden ser útiles cuando se combinan con los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitarse a, un compuesto (p. ej., un ligando, un anticuerpo) que inhibe la vía de bloqueo del punto de control inmunitario. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un compuesto que inhibe la vía de la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO, por sus siglas en

inglés). En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un compuesto que agoniza la vía STING. La inmunoterapia contra el cáncer (p. ej., inmunoterapia antitumoral o inmunoterapéutica antitumoral) incluye, pero sin limitarse a, anticuerpos de punto de control inmunitario (p. ej., anticuerpos PD-1, anticuerpos PD-L1, anticuerpos PD-L2, anticuerpos CTLA-4, anticuerpos TIM3, anticuerpos LAG3, anticuerpos TIGIT); y vacunas contra el cáncer (p. ej., vacunas antitumorales o vacunas basadas en neoantígenos tal como una vacuna de péptidos o de ARN). Las terapias basadas en células (p. ej., vacunas contra el cáncer), usualmente implican la eliminación de células inmunitarias de un sujeto que padece cáncer, ya sea de la sangre o de un tumor. Las células inmunitarias específicas para el tumor serán activadas, cultivadas y devueltas a un sujeto que padece cáncer donde las células inmunitarias proporcionan una respuesta inmunitaria contra el cáncer. Los tipos de células que se pueden usar de esta manera son, p. ej., células destructoras naturales, células destructora activadas por linfocinas, células T citotóxicas, células dendríticas, terapias CAR-T (p. ej., células T receptoras de antígeno quimérico que son células T diseñadas genéticamente para dirigirse a antígenos específicos), terapia TIL (p. ej., administración de linfocitos infiltrantes tumorales), terapia génica TCR, vacunas de proteínas y vacunas de ácidos nucleicos. Un ejemplo de terapia basada en células es Provenge. En algunas modalidades, la terapia basada en células es una terapia con CAR-T. La interleucina-2 y el interferón-alfa son ejemplos de citocinas, proteínas que regulan y coordinan el comportamiento del sistema inmune. Las vacunas contra el cáncer con neoantígenos también podrían combinarse con los compuestos de la invención. Los neoantígenos son antígenos codificados por genes mutados específicos del tumor.

La invención descrita en la presente comprende, en algunas modalidades, administrar en combinación con un compuesto de la invención una inmunoterapia contra el cáncer. En

algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un compuesto (p. ej., un inhibidor o anticuerpo) que inhibe la vía de bloqueo del punto de control inmunitario. Las proteínas de punto de control inmunitario, en condiciones fisiológicas normales, mantienen la autotolerancia (p. ej., previenen la autoinmunidad) y protegen los tejidos del daño cuando el sistema inmunitario responde, p. ej., a una infección patógena. Las proteínas del punto de control inmunitario se pueden desregular por tumores como un importante mecanismo de resistencia inmunitario (Pardoll, Nature Rev. Cancer, 2012, 12, 252-264). Los agonistas de los receptores coestimuladores o los antagonistas de las señales inhibitorias (p. ej., las proteínas de los puntos de control inmunitario) proporcionan una amplificación de las respuestas de las células T específicas del antígeno. Los anticuerpos que bloquean los puntos de control inmunitario no atacan directamente a las células tumorales, sino que típicamente actúan sobre los receptores de linfocitos o sus ligandos para potenciar la actividad antitumoral endógena. [00241] Los anticuerpos de bloqueo de puntos de control ilustrativos incluyen, pero sin limitarse a, anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-LAG3 (p. ej., anticuerpos contra el gen de activación de linfocitos 3) y anti-TIM3 (p. ej., anticuerpos contra la proteína 3 de la membrana de células T). Los anticuerpos anti-CTLA-4 ilustrativos incluyen, pero sin limitarse a, ipilimumab y tremelimumab. Los ligandos anti-PD-1 ilustrativos incluyen, pero sin limitarse a, PD-L1 (p. ej., B7-H1 y CD274) y PD-L2 (p. ej., B7-DC y CD273). Los anticuerpos anti-PD-1 ilustrativos incluyen, pero sin limitarse a, nivolumab (p. ej., MDX- 1106, BMS-936558, u ONO-4538)), CT-011, AMP-224, pembrolizumab (nombre comercial Keytruda) y MK-3475. Los anticuerpos específicos PD-L1 ilustrativos incluyen, pero sin limitarse a, BMS936559 (p. ej., MDX-1105), MEDI4736 y MPDL-3280A. Los anticuerpos de bloqueo del punto de control ilustrativos incluyen también, pero sin limitarse a, IMP321 e MGA271. [00242] Las células T reguladoras (p. ej., CD4+, CD25+ o T-reg) también participan en la regulación de la distinción entre antígenos propios y no propios (p. ej., extraños),

y pueden representar un mecanismo importante en la supresión de la respuesta inmunitaria en muchos cánceres. Las células T-reg pueden surgir del timo (p. ej., "T-reg naturales") o diferenciarse a partir de células T maduras en circunstancias de inducción de tolerancia periférica (p. ej., "T-reg inducidas"). Por lo tanto, se esperaría que las estrategias que minimicen la acción de las células T reguladoras faciliten la respuesta inmunitaria a los tumores.

Inhibidores de la vía IDO. La vía IDO regula la respuesta inmunitaria suprimiendo la función de las células T y permitiendo el escape inmunitario tumoral local. La expresión de IDO por las células presentadoras de antígenos (APC, por sus siglas en inglés) puede provocar el agotamiento del triptófano y, como resultado, la energía de las células T específicas de antígenos y el reclutamiento de células T reguladoras. Algunos tumores incluso expresan IDO para protegerse del sistema inmune. Un compuesto que inhibe IDO o la vía IDO activa el sistema inmunitario para atacar el cáncer (p. ej., tumor en un sujeto). Los inhibidores de la vía IDO ilustrativos incluyen indoximod, epacadostat y EOS200271.

Agonistas de la vía STING. El estimulador de genes de interferón (STING, por sus siglas en inglés) es una proteína adaptadora que juega un papel importante en la activación de interferones tipo I en respuesta a ligandos de ácido nucleico citosólico. La evidencia indica la participación de la vía STING en la inducción de la respuesta inmunitaria antitumoral. Por ejemplo, la activación de la vía dependiente de STING en las células cancerosas puede provocar la infiltración tumoral por células inmunitarias y la modulación de la respuesta inmunitaria anticancerígena. Los agonistas de STING se están desarrollando como una clase de terapéutica contra el cáncer. Los agonistas STING ilustrativos incluyen MK-1454 y ADU-S100.

En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un inhibidor o anticuerpo coestimulador, p. ej., agotando o activando anti-4-1BB, anti-OX40, anti-GITR, anti-CD27 y

anti-CD40, y variantes de estos. También se considera que los inmunoestimulantes (p. ej., Bacillus Calmette- Guerin (BCG, por sus siglas en inglés), levamisol, interleucina-2, alfa-interferón, etc.) están cubiertos por agentes inmunoterapéuticos.

Otros ejemplos de agentes anticancerígenos incluyen, pero sin limitarse a, inhibidores de MEK, inhibidores de EGFR, inhibidores de RAS, inhibidores de B-RAF, agentes alquilantes, mostazas nitrogenadas, etilenimina y metilmelaminas, alquilsulfonatos, nitrosoureas, triazenos, antimetabolitos, análogos de pirimidina, análogos de purina, alcaloides vegetales, inhibidores de la topoisomerasa, antibióticos antitumorales, compuestos a base de platino y antracenodiona, urea sustituida, derivado de metilhidrazina, supresor adrenocortical, epipodofilotoxinas, inhibidores de la señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos, inhibidores de mTOR, agentes que detienen las células en las fases G2-M y/o modulan la formación o estabilidad de los microtúbulos, antiestrógenos, antiandrógenos, anticuerpos monoclonales (p. ej., anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR y anticuerpos monoclonales anti-VEGF tales como alemtuzumab, bevacizumab, bretuximab vedotina, cetuximab, gemtuzumab ozogamicina, Ibritumomab tiuxetan, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, nivolumab, pembrolizumab, avelumab, durvalumab y pidilizumab), inmunotoxinas (p. ej., conjugado de anticuerpo monoclonal anti-CD33 con calicheamicina, conjugado de anticuerpo monoclonal anti-CD22 con exotoxina de Pseudomonas, etc.), radioinmunoterapia (p. ej., anticuerpo monoclonal anti-CD20 conjugado con ^{U1}In, ^{90}Y, o ^{131}I, etc.) y lo similar. Dentro del grupo de agentes anticancerígenos, ‘‘quimioterapéutico’’ o ‘‘agente quimioterapéutico’’ se refiere a una composición química o compuesto que tiene propiedades antineoplásicas o la capacidad de inhibir el crecimiento o proliferación de células.

En una modalidad adicional, los compuestos descritos en la presente pueden coadministrarse con agentes radioterapéuticos convencionales que incluyen, pero sin limitarse a, radionucleidos tales como ^{47}Sc, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{89}Sr, ^{86}Y, ^{87}Y, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{m}Ag, ^{m}In, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{211}At, y ^{212}Bi, opcionalmente conjugados con anticuerpos dirigidos contra antígenos tumorales.

Los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad de PTPN2 y/o PTPN1. Se ha demostrado que los compuestos inhiben la actividad de PTPN2 y/o PTPN1 en modelos celulares y en un modelo animal. También se ha demostrado que estos compuestos tienen un efecto inhibidor sobre las líneas celulares cancerosas y sobre el crecimiento del cáncer en un modelo animal de cáncer.

Los compuestos de la invención se pueden unir opcionalmente de forma covalente a una matriz insoluble y usarse para cromatografía de afinidad (separaciones, dependiendo de la naturaleza de los grupos de los compuestos, por ejemplo, los compuestos con arilo colgante son útiles en separaciones de afinidad hidrofóbica).

Cuando se usa uno o más derivados de las fórmulas como se definen en la presente:

- los ingredientes activos del (de los) compuesto(s) pueden administrarse al animal o mamífero (que incluye un ser humano) que se va a tratar por cualquier medio conocido en la técnica, es decir, por vía oral, intranasal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa, intraarterial, parenteral o por cateterismo.
- la cantidad terapéuticamente efectiva de la preparación del (de los) compuesto(s), especialmente para el tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad de PTPN2 y/o PTPN1 en humanos y otros mamíferos (tales como el cáncer, las enfermedades metabólicas y ciertos trastornos congénitos), preferentemente es una cantidad inhibidora de PTPN2 y/o PTPN1 de los compuestos de las fórmulas, declaraciones, aspectos y

modalidades como se definen en la presente y corresponde a una cantidad que asegura un nivel plasmático capaz de inhibir la actividad de PTPN2 y/o PTPN1 y se encuentra, en una modalidad particular, entre 1 ng/ml y 100 mg/ml, más concretamente entre 1 ng/ml y 1 mg/ml, y aun más concretamente entre 1 ng/ml y 1 µg/ml.

Se deben usar dosificaciones adecuadas de los compuestos o composiciones de la invención para tratar o prevenir las enfermedades dirigidas en un sujeto. Dependiendo de la condición patológica a tratar y de la condición del paciente, dicha cantidad efectiva puede dividirse en varias subunidades por día o puede administrarse a intervalos de más de un día.

De acuerdo con una modalidad particular de la invención, los compuestos de la invención pueden emplearse en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento o profilaxis de enfermedades mediadas por la actividad de PTPN2 y/o PTPN1 en seres humanos y otros mamíferos (tales como cáncer y trastornos metabólicos). Por lo tanto, la invención se refiere al uso de una composición que comprende:

(a) uno o más compuestos de las fórmulas y aspectos, declaraciones y modalidades en la presente, y

(b) uno o más agentes terapéuticos o preventivos adicionales que se usan para la prevención o el tratamiento del cáncer o de enfermedades metabólicas como agentes biológicamente activos en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.

El compuesto o composición se puede administrar simultáneamente con, antes o después de uno o más agentes terapéuticos adicionales, que son diferentes del compuesto descrito en la presente y pueden ser útiles como, p. ej., terapias de combinación. Los ejemplos de tales agentes terapéuticos adicionales para usar en combinaciones incluyen agentes anticancerígenos como se describe en la presente.

La composición farmacéutica o preparación combinada de acuerdo con esta invención puede contener los compuestos de la presente invención en un amplio rango de contenido dependiendo del uso contemplado y del efecto esperado de la preparación. Generalmente, el contenido de los derivados de la presente invención de la preparación combinada está dentro del rango de 0,1 a 99,9 % en peso, preferentemente de 1 a 99 % en peso, con mayor preferencia de 5 a 95 % en peso.

Los expertos en la técnica también reconocerán que los compuestos de la invención pueden existir en muchos estados de protonación diferentes, dependiendo, entre otras cosas, del pH de su entorno. Si bien las fórmulas estructurales que se proporcionan en la presente ilustran los compuestos en solo uno de los varios estados de protonación posibles, se entenderá que estas estructuras son solo ilustrativas y que la invención no se limita a ningún estado de protonación en particular; se pretende que todas y cada una de las formas protonadas de los compuestos queden comprendidas dentro del alcance de la invención.

El término "sales farmacéuticas aceptables" como se usa en la presente significa las formas de sal no tóxicas y terapéuticamente activas que los compuestos de las fórmulas en la presente son capaces de formar. Por lo tanto, los compuestos de esta invención comprenden opcionalmente sales de los compuestos de la presente, especialmente sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables que contienen, por ejemplo, Na^+, Li^+, K^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}. Tales sales pueden incluir aquellas derivadas de la combinación de cationes apropiados, tales como iones de metales alcalinos y alcalinotérreos o iones de amonio y amino cuaternarios, con una entidad aniónica ácida, típicamente un ácido carboxílico. Los compuestos de la invención pueden llevar múltiples cargas positivas o negativas. La carga neta de los compuestos de la invención puede ser positiva o negativa. Los contraiones asociados se determinan típicamente por los métodos de síntesis y/o aislamiento mediante los cuales se

obtienen los compuestos. Los contraiones típicos incluyen, pero sin limitarse a, amonio, sodio, potasio, litio, haluros, acetato, trifluoroacetato, etc., y mezclas de estos. Se entenderá que la identidad de cualquier contraión asociado no es una característica crítica de la invención, y que la invención abarca los compuestos en asociación con cualquier tipo de contraión. Además, dado que los compuestos pueden existir en una variedad de formas diferentes, la invención pretende abarcar no solo formas de los compuestos que están en asociación con contraiones (p. ej., sales secas), sino también formas que no están en asociación con contraiones (p. ej., soluciones acuosas u orgánicas). Las sales metálicas se preparan típicamente haciendo reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto de esta invención. Los ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li^+, Na^+, y K^+. Una sal metálica menos soluble se puede precipitar a partir de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto metálico adecuado. Además, las sales pueden formarse a partir de la adición ácida de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos a centros básicos, típicamente aminas, o a grupos ácidos. Los ejemplos de ácidos apropiados incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como los ácidos hidrohalogenados, p. ej., el ácido clorhídrico o bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y lo similar; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico (es decir, 2-hidroxibenzoico), p-aminosalicílico y lo similar. Además, este término también incluye los solvatos que los compuestos de las fórmulas en la presente, así como sus sales, pueden formar, tales como por ejemplo hidratos, alcoholatos y lo similar. Finalmente, debe entenderse que las composiciones en la presente comprenden

compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como en su forma zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos.

También se incluyen dentro del alcance de esta invención las sales de los compuestos parentales con uno o más aminoácidos, especialmente los aminoácidos naturales que se encuentran como componentes de las proteínas. El aminoácido típicamente es uno que posee una cadena lateral con un grupo básico o ácido, p. ej., lisina, arginina o ácido glutámico, o un grupo neutro tales como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina o leucina.

Los compuestos de la invención también incluyen sales fisiológicamente aceptables de estos. Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en donde X es alquilo C_1-C_4). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como los ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como los ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto que contiene un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tales como Na^+ y NX_4^+ (en donde X se selecciona típicamente de manera independiente entre H o un grupo alquilo C_1-C_4). Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son fisiológicamente aceptables pueden también encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, sean o no derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

Como se usa en la presente y a menos que se indique de cualquier otra manera, el término ‘‘enantiómero’’ significa cada forma ópticamente activa individual de un compuesto de la invención, que tiene una pureza óptica o exceso enantiomérico (como lo determina los métodos estándar en la técnica) de al menos 80 % (p. ej., al menos 90 % de un enantiómero y como máximo 10 % del otro enantiómero), preferentemente al menos 90 % y con mayor preferencia al menos 98 %.

El término ‘‘isómeros’’ como se usa en la presente significa todas las formas isoméricas posibles, que incluyen las formas tautoméricas y estereoquímicas, que puedan poseer los compuestos de las fórmulas en la presente, pero sin incluir los isómeros de posición. Típicamente, las estructuras mostradas en la presente ejemplifican solo una forma tautomérica o de resonancia de los compuestos, pero también se contemplan las configuraciones alternativas correspondientes. A menos que se indique de cualquier otra manera, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, dichas mezclas contienen todos los diastereómeros y enantiómeros (ya que los compuestos de las fórmulas en la presente pueden tener al menos un centro quiral) de la estructura molecular básica, así como los compuestos estereoquímicamente puros o enriquecidos. Más particularmente, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S, y los enlaces múltiples pueden tener configuración *cis*- o *trans*.

Las formas isoméricas puras de dichos compuestos se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica. En particular, el término ‘‘estereoisoméricamente puro’’ o ‘‘quiralmente puro’’ se relaciona con compuestos que tienen un exceso estereoisomérico de al menos aproximadamente 80 % (p. ej., al menos 90 % de un isómero y como máximo 10 % de los otros isómeros posibles), preferentemente al menos 90 %, más preferiblemente

al menos 94 % y con la máxima preferencia al menos 97 %. Los términos "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" deben entenderse de una manera similar, pero teniendo en cuenta después el exceso enantiomérico y, respectivamente el exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión.

La separación de estereoisómeros se logra mediante métodos estándar conocidos por los en la técnica. Un enantiómero de un compuesto de la invención se puede separar prácticamente libre de su enantiómero opuesto mediante un método tal como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos ("Stereochemistry of Carbon Compounds," (1962) por E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3) 283-302). La separación de isómeros en una mezcla se puede lograr mediante cualquier método adecuado, que incluye: (1) formación de sales iónicas diastereoméricas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quirales, separación de los diastereómeros y conversión a enantiómeros puros, o (3) los enantiómeros pueden separarse directamente en condiciones quirales. Bajo el método (1), se pueden formar sales diastereoméricas mediante la reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, a-metil-b-feniletilamina (anfetamina) y lo similar con compuestos asimétricos que contienen funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden inducirse para que se separen mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como el ácido canforsulfónico, el ácido tartárico, el ácido mandélico o el ácido láctico, puede dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas. Alternativamente, mediante el

método (2), el sustrato a resolver puede reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. and Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Los compuestos diastereoméricos se pueden formar haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quiral enantioméricamente puros, tales como los derivados de mentilo, seguido de la separación de los diastereómeros y la hidrólisis para obtener el compuesto libre enriquecido enantioméricamente. Un método para determinar la pureza óptica consiste en elaborar ésteres quirales, tales como un éster de mentilo o éster de Mosher, acetato de a-metoxi-a-(trifluorometil)fenilo (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de NMR para detectar la presencia de los dos diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables se pueden separar y aislar mediante cromatografía de fase normal y de fase inversa siguiendo los métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (Hoye, T., WO 96/15111).Mediante el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros asimétricos se separa mediante cromatografía usando una fase estacionaria quiral. Las fases estacionarias quirales adecuadas son, por ejemplo, polisacáridos, en particular los derivados de celulosa o amilosa. Las fases estacionarias quirales basadas en polisacáridos disponibles comercialmente son ChiralCel™ CA, OA, OB5, OC5, OD, OF, OG, OJ and OK, y Chiralpak™ AD, AS, OP(+) y OT(+). Los eluyentes o fases móviles apropiados para usar en combinación con dichas fases estacionarias quirales de polisacáridos son hexano y lo similar, modificados con un alcohol tal como etanol, isopropanol y lo similar. (“Chiral Liquid Chromatography” (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) “Optical resolution of dihydropyridine

enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase", J. of Chromatogr. 513:375-378).

Los términos *cis* y *trans* se usan en la presente de acuerdo con la nomenclatura de Chemical Abstracts e incluyen referencia a la posición de los sustituyentes en una entidad de anillo. La configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de las fórmulas descritas en la presente puede ser determinada fácilmente por los expertos en la técnica usando métodos bien conocidos tal como, por ejemplo, la difracción de rayos X.

La presente invención también incluye compuestos etiquetados isotópicamente, que son idénticos a los mencionados en las fórmulas indicadas en la presente, 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. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la presente descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{11}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, y ^{36}Cl, respectivamente. Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos etiquetados isotópicamente descritos en la presente, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritiados, es decir, ^{3}H, y de carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución por isótopos más pesados tal como el deuterio, es decir, ^{2}H, puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media in vivo o una reducción de los requisitos

de dosificación y, por lo tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias. Los compuestos etiquetados isotópicamente de las fórmulas de esta invención generalmente pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos en los ejemplos y preparaciones descritas en la presente, sustituyendo un reactivo etiquetado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no etiquetado isotópicamente.

La invención también abarca modificaciones de los compuestos de la fórmula (I) u otras fórmulas, modalidades, aspectos o partes de estos, o sus metabolitos, usando la tecnología PROTAC (Schapira M. et al, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019, *18(12)*, 949-963). Específicamente, la tecnología PROTAC diseña una molécula pequeña bifuncional, un extremo del cual es un compuesto de la fórmula general (I) u otras fórmulas, modalidades, aspectos o partes de este o metabolitos de este, y el otro extremo del cual se conecta con un ligando de la ligasa de ubiquitina E3 a través de una cadena de conexión, para formar un complejo de degradación de proteínas inducido por el objetivo. Debido a que esta degradación tiene un efecto catalítico, una dosis más baja puede lograr una degradación eficiente. El compuesto de la fórmula general (I) u otras fórmulas, modalidades, aspectos o partes de este o metabolitos de este se puede conectar mediante un brazo enlazador (p. ej., etilenglicol de cadena larga con la longitud de 2-10, propilenglicol de cadena larga con la longitud de 2-10 y alcano graso de cadena larga con la longitud de 2-10) a un ligando de ligasa de ubiquitina E3 tal como, p. ej., análogos de talidomida.

Los compuestos de la invención pueden formularse con portadores y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica ordinaria. Los tabletas pueden contener excipientes, deslizantes, rellenos, aglutinantes y lo similar. Las formulaciones acuosas se preparan de forma estéril y, cuando están destinadas a ser suministradas por vías distintas a la oral, generalmente serán isotónicas. Las formulaciones pueden contener excipientes tales

como los expuestos en el ‘‘Manual de excipientes farmacéuticos’’ (1986) e incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y lo similar.

Posteriormente, el término ‘‘portador farmacéuticamente aceptable’’, tal como se usa en la presente, significa cualquier material o sustancia con la que se formula el ingrediente activo para facilitar su aplicación o diseminación al lugar que se va a tratar, por ejemplo, disolviendo, dispersando o difundiendo dicha composición, y/o para facilitar su almacenamiento, transporte o manipulación sin alterar su eficacia. El portador farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido o un líquido o un gas que se ha comprimido para formar un líquido, p. ej., las composiciones de esta invención se pueden usar adecuadamente como concentrados, emulsiones, soluciones, granulados, polvos, pulverizaciones, aerosoles, suspensiones, pomadas, cremas, tabletas, pellets o polvos.

Los portadores farmacéuticos adecuados para usar en dichas composiciones farmacéuticas y su formulación son bien conocidos por los expertos en la técnica, y no existe ninguna restricción particular a su selección dentro de la presente invención. También pueden incluir aditivos tales como agentes humectantes, dispersantes, adhesivos, emulsionantes, solventes, revestimiento, agentes antibacterianos y antifúngicos (p. ej., fenol, ácido sórbico, clorobutanol), agentes isotónicos (tales como azúcares o cloruro de sodio) y lo similar, siempre que sean compatibles con la práctica farmacéutica, p. ej., portadores y aditivos que no causen daños permanentes a los mamíferos. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse de cualquier manera conocida, por ejemplo, mezclando, revistiendo y/o moliendo homogéneamente los ingredientes activos, en un procedimiento de una o varias etapas, con el material portador seleccionado y, cuando corresponda, los demás aditivos tales como agentes surfactantes. También pueden prepararse mediante micronización,

por ejemplo, para obtenerlos en forma de microesferas que usualmente tienen un diámetro de aproximadamente 1 a 10 gramos, es decir, para la elaboración de microcápsulas para la liberación controlada o sostenida de los principios activos.

Los agentes surfactantes adecuados, también conocidos como emulgentes o emulsionantes, que se usarán en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son materiales no iónicos, catiónicos y/o aniónicos que poseen buenas propiedades emulsionantes, dispersantes y/o humectantes. Entre los surfactantes aniónicos adecuados se incluyen tanto los jabones solubles en agua como los agentes tensoactivos sintéticos solubles en agua. Los jabones adecuados son sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales de amonio no sustituidas o sustituidas de ácidos grasos superiores (C_{10}-C_{22}), p. ej., las sales de sodio o potasio del ácido oleico o esteárico, o de mezclas de ácidos grasos naturales que se pueden obtener del aceite de coco o del aceite de sebo. Los surfactantes sintéticos incluyen sales de sodio o calcio de ácidos poliacrílicos; sulfonatos y sulfatos grasos; derivados de benzimidazol sulfonados y alquilarilsulfonatos. Los sulfonatos o sulfatos grasos usualmente se presentan en forma de sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales de amonio no sustituidas o sales de amonio sustituidas con un grupo alquilo o acilo que tiene de 8 a 22 átomos de carbono, p. ej., la sal de sodio o calcio del ácido lignosulfónico o del ácido dodecilsulfónico o una mezcla de sulfatos de alcoholes grasos obtenidos a partir de ácidos grasos naturales, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de ésteres de ácido sulfúrico o sulfónico (tal como el lauril sulfato de sodio) y ácidos sulfónicos de aductos de alcohol graso/óxido de etileno. Los derivados de benzimidazol sulfonados adecuados contienen preferentemente de 8 a 22 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilarilsulfonatos son las sales de sodio, calcio o alcoholamina del ácido dodecilbencenosulfónico o del ácido dibutil-naftalensulfónico o un producto de condensación de ácido naftalensulfónico/formaldehído. También son adecuados los fosfatos

correspondientes, p. ej., sales de éster de ácido fosfórico y un aducto de p-nonilfenol con etileno y/o óxido de propileno, o fosfolípidos. Los fosfolípidos adecuados para este fin son los fosfolípidos naturales (procedentes de células animales o vegetales) o sintéticos del tipo cefalina o lecitina, tal como p. ej. fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, lisolecitina, cardiolipina, dioctanilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina y sus mezclas.

Entre los surfactantes no iónicos adecuados se incluyen derivados polietoxilados y polipropoxilados de alquilfenoles, alcoholes grasos, ácidos grasos, aminas alifáticas o amidas que contienen al menos 12 átomos de carbono en la molécula, alquilarensulfonatos y dialquilsulfosuccinatos, tales como derivados de éter poliglicol de alcoholes alifáticos y cicloalifáticos, ácidos grasos saturados e insaturados y alquilfenoles, dichos derivados contienen preferentemente de 3 a 10 grupos éter glicol y de 8 a 20 átomos de carbono en la entidad de hidrocarburo (alifático) y de 6 a 18 átomos de carbono en la entidad alquilo del alquilfenol. Otros surfactantes no iónicos adecuados son los aductos solubles en agua de óxido de polietileno con polipropilenglicol, etilendiaminopolipropilenglicol que contienen de 1 a 10 átomos de carbono en la cadena alquílica, que contienen de 20 a 250 grupos éter de etilenglicol y/o de 10 a 100 grupos éter de propilenglicol. Tales compuestos generalmente contienen de 1 a 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol. Los ejemplos representativos de surfactantes no iónicos son el nonilfenol-polietoxietanol, los éteres poliglicólicos del aceite de ricino, los aductos de polipropileno/óxido de polietileno, el tributilfenoxipolietoxietanol, el polietilenglicol y el octilfenoxipolietoxietanol. Los ésteres de ácidos grasos de polietileno sorbitán (tal como el trioleato de sorbitán polioxietilenado), glicerol, sorbitán, sacarosa y pentaeritritol también son surfactantes no iónicos adecuados.

Los surfactantes catiónicos adecuados incluyen las sales de amonio cuaternario, en particular los haluros, que tienen 4 grupos hidrocarbonados opcionalmente sustituidos

con halo, fenilo, fenilo sustituido o hidroxilo; por ejemplo, sales de amonio cuaternario que contienen como N-sustituyente al menos un alquilo C_{8-22} (p. ej., cetilo, laurilo, palmitilo, miristilo, oleilo y lo similar) y, como sustituyentes adicionales, alquilo inferior no sustituido o halogenado, bencilo y/o hidroxi-alquilo inferior.

Una descripción más detallada de los agentes surfactantes adecuados para este fin se puede encontrar, por ejemplo, en "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual" (MC Publishing Crop., Ridgewood, New Jersey, 1981), "Tensid-Taschenbucw', 2 d ed. (Hanser Verlag, Vienna, 1981)" y "Encyclopaedia of Surfactants, (Chemical Publishing Co., New York, 1981)".

Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables (en adelante denominados colectivamente ingredientes activos) pueden administrarse por cualquier vía apropiada para la afección que se va a tratar, que incluyen las vías adecuadas oral, rectal, nasal, tópica (que incluyen la ocular, bucal y sublingual), vaginal y parenteral (que incluyen la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). La vía de administración preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del receptor.

Si bien es posible administrar los ingredientes activos solos, es preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la presente invención, tanto para uso veterinario como humano, comprenden al menos un ingrediente activo, como se describió anteriormente, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables de este y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. El (los) portador(es) es (son) idealmente, "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial(es) para el receptor de esta. Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (que incluyen la bucal y la sublingual), vaginal o parenteral (que incluyen la subcutánea,

intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el campo de la farmacia. Tales métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. Generalmente, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sobres o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse en forma de bolo, electuario o pasta.

Una tableta puede elaborarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, activo de superficie o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden elaborarse al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden recubrirse o marcarse opcionalmente y pueden formularse opcionalmente para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de estos. Para infecciones del ojo u otros tejidos externos, p. ej., boca y piel, las formulaciones se aplican opcionalmente como una pomada tópica o crema que contiene el (los) principio(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a

20 % p/p (que incluye ingrediente(s) activo(s) en un rango entre 0,1 % y 20 % en incrementos de 0,1 % p/p, tal como, 0,6 % p/p, 0,7 % p/p, etc.), preferentemente 0,2 a 15 % p/p y con la máxima preferencia 0,5 a 10 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con una base parafínica o con una base miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir, por ejemplo, al menos un 30 % p/p de un alcohol polihídrico, p. ej., un alcohol que tenga dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (que incluye PEG400) y mezclas de estos. Las formulaciones tópicas pueden incluir, de manera deseable, un compuesto que mejore la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Si bien la fase puede comprender simplemente un emulsionante (también conocido como emulgente), lo ideal es que comprenda una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o con ambos. Opcionalmente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el (los) emulsionante(s), con o sin estabilizantes, constituye(n) la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de ungüento emulsionante, que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que probablemente se usen en formulaciones de emulsiones

farmacéuticas es muy baja. Por lo tanto, la crema debería ser, opcionalmente, un producto no graso, que no manche y lavable, con la consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos monobásicos o dibásicos de cadena lineal o ramificada, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, los tres últimos son los ésteres preferidos. Estos pueden ser utilizados solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se pueden usar lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen gotas para los ojos en donde el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está opcionalmente presente en tales formulaciones en una concentración de 0,5 a 20 %, ventajosamente de 0,5 a 10 %, particularmente aproximadamente de 1,5 % p/p. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse como supositorios con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato. Las formulaciones adecuadas para la administración nasal en donde el portador es sólido incluyen un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de 20 a 500 micrones

(que incluyen tamaños de partícula en un rango entre 20 y 500 micrones en incrementos de 5 micrones, tales como 30 micrones, 35 micrones, etc.), que se administra de la misma manera que se toma el tabaco rapé, p. ej., mediante inhalación rápida a través de la vía nasal desde un recipiente del polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en donde el portador es un líquido, para su administración como por ejemplo un aerosol nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como supositorio vaginal, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contengan, además del principio activo, los vehículos que se consideran apropiados en la técnica.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o dosis múltiples, por ejemplo ampolletas selladas y frascos viales, y pueden almacenarse en una condición de congelado en seco (liofilizada) que solo requiere la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo descrito anteriormente.

Las formulaciones preferidas de dosis unitaria son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se ha descrito anteriormente, o una fracción apropiada de esta, de un ingrediente activo.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Los compuestos de la invención se pueden usar para proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contengan como ingrediente activo uno o más compuestos de la invención ("formulaciones de liberación controlada") en las que la liberación del ingrediente activo se puede controlar y regular para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad de un compuesto de la invención determinado. Formulaciones de liberación controlada adaptadas para la administración oral en las que unidades discretas que comprenden uno o más compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales.

Se pueden incluir ingredientes adicionales con el fin de controlar la duración de acción del ingrediente activo en la composición. Por lo tanto, las composiciones de liberación de control pueden lograrse seleccionando portadores poliméricos apropiados tales como, por ejemplo, poliésteres, poliaminoácidos, polivinilpirrolidona, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, sulfato de protamina y lo similar. La velocidad de liberación del fármaco y la duración de su acción también pueden controlarse incorporando el ingrediente activo en partículas, p. ej., microcápsulas, de una sustancia polimérica tales como hidrogeles, ácido poliláctico, hidroximetilcelulosa, polimetilmetacrilato y los demás polímeros descritos anteriormente. Tales métodos incluyen sistemas de suministro de fármacos coloides como liposomas, microesferas, microemulsiones, nanopartículas, nanocápsulas, etc. Dependiendo de la vía de administración, la composición farmacéutica puede requerir recubrimientos protectores. Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o

dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de estos. Por lo tanto, los portadores típicos para este propósito incluyen reguladores acuosos biocompatibles, etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y lo similar, y mezclas de estos.

En vista de que, cuando se usan varios ingredientes activos en combinación, no necesariamente producen su efecto terapéutico conjunto de manera directa y simultánea en el mamífero a tratar, la composición correspondiente también puede presentarse en forma de kit o envase médico que contenga los dos ingredientes en depósitos o compartimentos separados pero adyacentes. En este último contexto, cada ingrediente activo puede formularse de una manera adecuada para una vía de administración diferente a la del otro ingrediente, p. ej., uno de ellos puede estar en forma de formulación oral o parenteral, mientras que el otro está en forma de ampolla para inyección intravenosa o aerosol.

Otra modalidad de esta invención se relaciona con diversas formas precursoras o ‘‘profármacos’’ de los compuestos de la presente invención. Puede ser conveniente formular los compuestos de la presente invención en forma de una especie química que en sí misma no sea significativamente activa biológicamente, pero que al ser administrada al animal, mamífero o ser humano, experimente una reacción química catalizada por la función normal del cuerpo del pez, *inter alia*, por las enzimas presentes en el estómago o en el suero sanguíneo, dicha reacción química tiene el efecto de liberar un compuesto como se define en la presente. El término ‘‘profármaco’’ se refiere así a estas especies que se convierten *in vivo* en el ingrediente farmacéutico activo.

Los profármacos de los compuestos de la presente invención pueden tener cualquier forma adecuada para el formulador, por ejemplo, los ésteres son formas comunes de profármacos no limitantes. En el presente caso, sin embargo, el profármaco puede existir necesariamente en una forma en donde un enlace covalente se escinde por la acción de

una enzima presente en el *locus* diana. Por ejemplo, un enlace covalente C–C se puede escindir selectivamente por una o más enzimas en dicho *locus* diana y, por lo tanto, se puede usar un profármaco en una forma distinta a un precursor fácilmente hidrolizable, *inter alia* un éster, una amida, y lo similar. La contraparte del ingrediente farmacéutico activo en el profármaco puede tener diferentes estructuras, tales como una estructura de aminoácido o péptido, cadenas alquilo, entidades de azúcar y otras conocidas en la técnica.

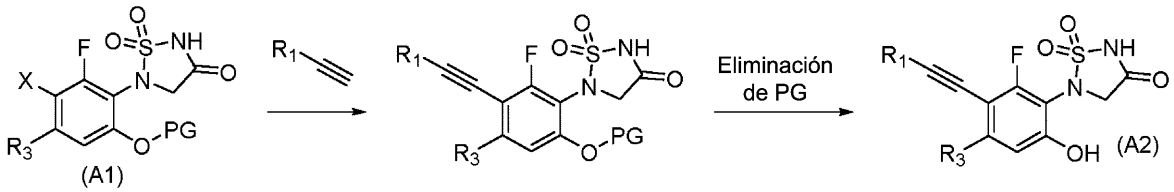
A los fines de la presente invención, el término "profármaco terapéuticamente adecuado" se define en la presente como "un compuesto modificado de tal manera que se transforma *in vivo* en la forma terapéuticamente activa, ya sea mediante una única o múltiples transformaciones biológicas, cuando está en contacto con los tejidos del animal, mamífero o humano al cual se ha administrado el profármaco, y sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebidas, logrando el resultado terapéutico previsto".

Más específicamente, el término "profármaco", como se usa en la presente, se relaciona con un derivado inactivo o significativamente menos activo de un compuesto, tal como el representado por las fórmulas estructurales descritas en la presente, que sufre una transformación espontánea o enzimática dentro del organismo para liberar la forma farmacológicamente activa del compuesto. Para una revisión exhaustiva, se hace referencia a Rautio J. et al. ("Prodrugs: design and clinical applications" Nature Reviews Drug Discovery, 2008, doi: 10.1038/nrd2468).

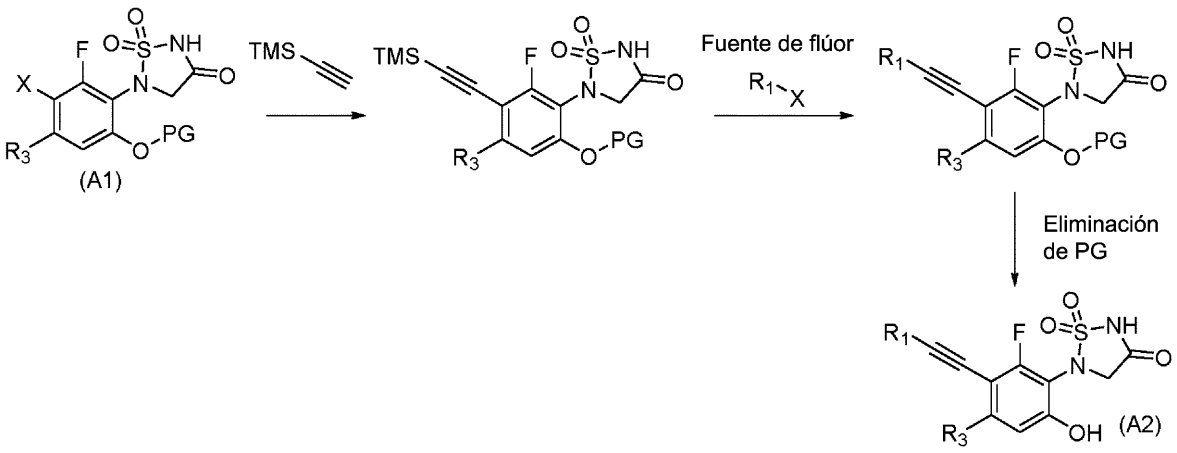
Los compuestos de la invención se pueden preparar al usar una serie de reacciones químicas bien conocidas por los expertos en la técnica, que en conjunto conforman el proceso para preparar dichos compuestos y que se ilustran más adelante. Los procesos descritos adicionalmente solo se entienden como ejemplos y de ninguna manera pretenden limitar el alcance de la presente invención.

La presente invención se relaciona con métodos para la preparación de los compuestos, que comprenden las etapas de:

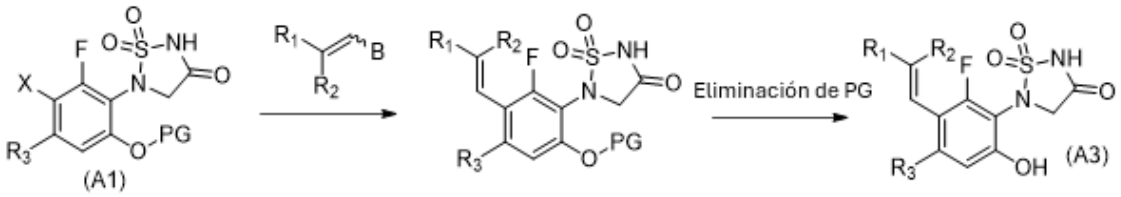
- acoplar un compuesto que contiene halógeno de la Fórmula (A1) con un derivado de alquino y además eliminar PG (si es diferente de H), obteniéndose de esta manera un compuesto de la Fórmula (A2), en donde R^1 y R^3 tienen el significado de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas o modalidades presentadas en la presente, PG es un grupo protector o un hidrógeno y X es un halógeno; o



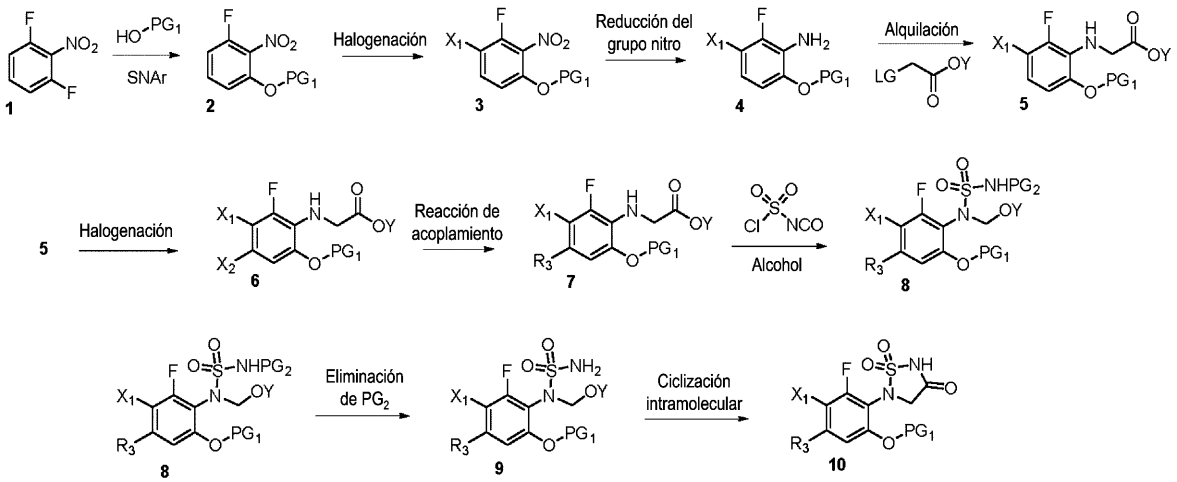
- acoplar un compuesto que contiene halógeno de la Fórmula (A1) con un derivado de acetileno sililado; en una etapa siguiente, realizar la desprotección sililo concomitante in situ con una fuente de fluoruro y el acoplamiento con un derivado halogenado R1–X, y además eliminar PG (si es diferente de H), obteniéndose de esta manera un compuesto de la Fórmula (A2), en donde R1 y R3 tienen el significado de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas o modalidades presentadas en la presente, PG es un grupo protector o un hidrógeno y X es un halógeno; o



- acoplar un compuesto que contiene halógeno de la Fórmula (A1) con un derivado de borónico alquenilo y, además eliminar PG (si es diferente de H), obteniéndose de esta manera un compuesto de la Fórmula (A3), en donde R^1, R^2 y R^3 tienen el significado de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas o modalidades presentadas en la presente, PG es un grupo protector o un hidrógeno y X es un halógeno. Alternativamente, el derivado de borónico alquenilo se puede sustituir por un alqueno terminal, un reactivo de cinc alquenilo o un reactivo de estannano alquenilo



Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos generales descritos en los siguientes Esquemas.

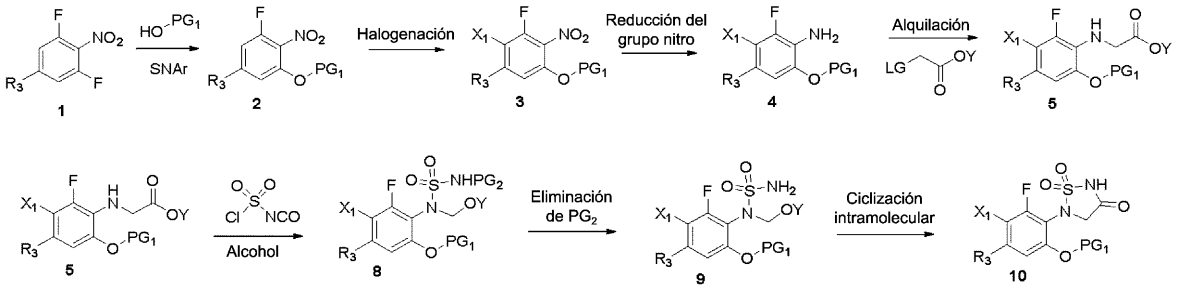


Esquema A: todos los R3 (diferente de H) son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus modalidades y fórmulas. X_1, X_2 son halógenos (Br, I, Cl). PG es un grupo protector. LG es un grupo saliente. Y es un grupo protector de éster (como metilo, etilo, t-Bu y lo similar).

2,6-difluoronitrobenceno **1** se puede hacer reaccionar con un alcohol primario de la Fórmula general PG_1OH (como benzilalcohol, MeOH, 4-metoxibenzilalcohol y lo similar) en presencia de una base (como NaH, K_2CO_3, Cs_2CO_3, DBU y lo similar) en un solvente adecuado (p. ej., DCM, THF, tolueno y lo similar) a una temperatura que varía de -78 °C a 100 °C para proporcionar los intermedios de la Fórmula **2**. Los intermedios de la Fórmula **2** se pueden halogenar con un agente halogenante adecuado (p. ej., bromo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, N-yodosuccinimida y lo similar) en un solvente polar aprótico (p. ej., diclorometano, tetrahidrofurano y lo similar) a una temperatura que varía de 0 a 100 °C para proporcionar los intermedios de la Fórmula **3**. La reducción de los intermedios de la Fórmula **3** con un agente reductor (p. ej., gas hidrógeno, formato de amonio, ciclohexadieno y lo similar) usando un catalizador (con mayor preferencia Pd o Pt) en un solvente prótico o aprótico (p. ej., THF, EtOH, EtOAc, dioxano y lo similar) puede

proporcionar anilinas de la Fórmula **4**. Las anilinas de la Fórmula **4** se pueden hacer reaccionar con derivados de éster que tienen un grupo saliente LG (como Br, Cl, OMs y lo similar) y donde Y es un grupo protector de éster (como metilo, etilo, t-Bu y lo similar) en presencia de una base (p. ej., DIPEA, K_2CO_3, Cs_2CO_3, DBU y lo similar) en un solvente polar aprótico (p. ej., CH_3CN, THF, DCM y lo similar) a una temperatura que varía de 0 °C a 100 °C para proporcionar los intermedios de la Fórmula **5**. Las anilinas de la Fórmula **5** se pueden halogenar con un agente halogenante adecuado (p. ej., bromo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, N-yodosuccinimida y lo similar) en un solvente polar aprótico (p. ej., diclorometano, tetrahidrofurano y lo similar) a una temperatura que varía de 0 a 100 °C para proporcionar los intermedios de la Fórmula **6**. Los intermedios de la Fórmula general **6** se pueden hacer reaccionar además con agentes de acoplamiento apropiados seleccionados de, pero sin limitarse a, ácidos borónicos, ésteres borónicos, boroxinas, reactivos organozinc, reactivos organoestaño, aminas y alcoholes en combinación con catalizadores adecuados a base de Pd o Cu para proporcionar los intermedios de la Fórmula general **7**. Las anilinas de la Fórmula **7** pueden reaccionar con isocianato clorosulfonilo en presencia de un derivado de alcohol adecuado (tBuOH, benzilalcohol y lo similar) para proporcionar sulfonilureas de la Fórmula **8**. La eliminación del grupo N-protector PG_2 se puede realizar siguiendo procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., tratamiento en presencia de un ácido tal como HCl o TFA si PG_2 = Boc, hidrogenólisis si PG_2 = cBz) para proporcionar los intermedios de sulfonilureas de la Fórmula **9**. Los intermedios de la Fórmula **9** pueden, a su vez, sufrir una ciclización intermolecular en presencia de una base (como NaOMe, NaOEt, NaH y lo similar) en un solvente polar aprótico o prótico (p. ej., THF, MeOH, EtOH y lo similar) a una temperatura que varía de -78 °C a 100 °C para proporcionar los intermedios de la Fórmula **10**.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención también se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Esquema B.

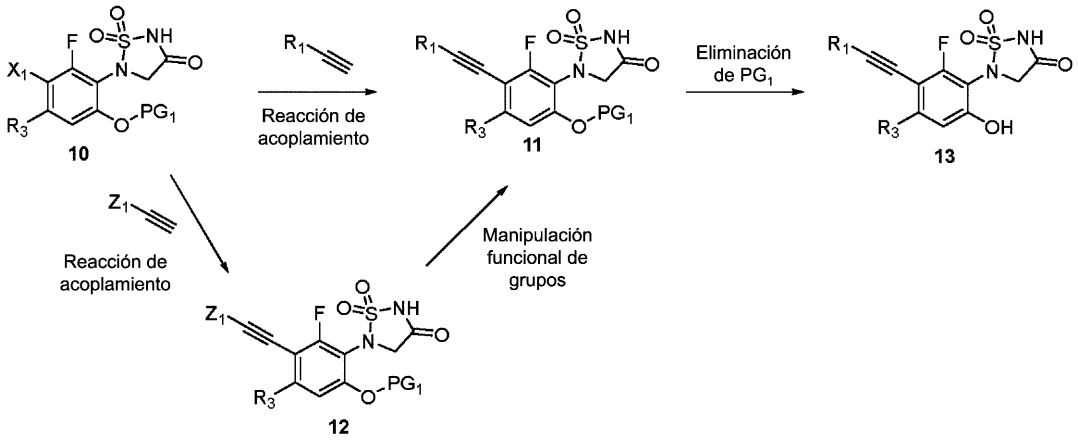


Esquema B: todos los R3 son H, tal como se describe para los compuestos de la presente invención y sus modalidades, declaraciones y fórmulas. X_1 son halógenos (Br, I, Cl). PG es un grupo protector. LG es un grupo saliente. Y es un grupo protector de éster (como metilo, etilo, t-Bu y lo similar).

2,6-difluoronitrobenceno **1** se puede hacer reaccionar con un alcohol primario de la Fórmula general PG_1OH (como benzilalcohol, MeOH, 4-metoxibenzilalcohol y lo similar) en presencia de una base (como NaH, K_2CO_3, Cs_2CO_3, DBU y lo similar) en un solvente adecuado (p. ej., DCM, THF, tolueno y lo similar) a una temperatura que varía de -78 °C a 100 °C para proporcionar los intermedios de la Fórmula **2**. Los intermedios de la Fórmula **2** se pueden halogenar con un agente halogenante adecuado (p. ej., bromo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, N-yodosuccinimida y lo similar) en un solvente polar aprótico (p. ej., diclorometano, tetrahidrofurano y lo similar) a una temperatura que varía de 0 a 100 °C para proporcionar los intermedios de la Fórmula **3**. La reducción de los intermedios de la Fórmula 3 con un agente reductor (p. ej., gas hidrógeno, formato de amonio, ciclohexadieno y lo similar) usando un catalizador (con mayor preferencia Pd o Pt) en un solvente prótico o aprótico (p. ej., THF, EtOH, EtOAc, dioxano y lo similar) puede proporcionar anilinas de la Fórmula **4**. Las

anilinas de la Fórmula **4** se pueden hacer reaccionar con derivados de éster que tienen un grupo saliente LG (como Br, Cl, OMs y lo similar) y donde Y es un grupo protector de éster (como metilo, etilo, t-Bu y lo similar) en presencia de una base (p. ej., DIPEA, K_2CO_3, Cs_2CO_3, DBU y lo similar) en un solvente polar aprótico (p. ej., CH_3CN, THF, DCM y lo similar) a una temperatura que varía de 0 °C a 100 °C para proporcionar los intermedios de la Fórmula **5**. Las anilinas de la Fórmula **5** pueden reaccionar con isocianato clorosulfonilo en presencia de un derivado de alcohol adecuado (tBuOH, benzilalcohol y lo similar) para proporcionar sulfonilureas de la Fórmula **8**. La eliminación del grupo N-protector PG_2 se puede realizar siguiendo procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., tratamiento en presencia de un ácido tal como HCl o TFA si PG_2 = Boc, hidrogenólisis si PG_2 = cBz) para proporcionar los intermedios de sulfonilureas de la Fórmula **9**. Los intermedios de la Fórmula **9** pueden, a su vez, sufrir una ciclización intermolecular en presencia de una base (como NaOMe, NaOEt, NaH y lo similar) en un solvente polar aprótico o prótico (p. ej., THF, MeOH, EtOH y lo similar) a una temperatura que varía de -78 °C a 100 °C para proporcionar los intermedios de la Fórmula **10**.

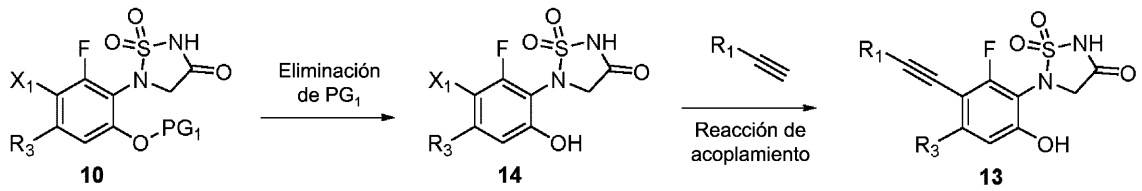
En otra modalidad, los compuestos de la presente invención también se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Esquema C.



Esquema C: todos los R1 y R3, son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus modalidades, declaraciones y fórmulas. X1 son halógenos (Br, I, Cl). PG = grupo protector.

Los derivados de alquino de las Fórmulas **11** o **12** se pueden obtener mediante la reacción de un compuesto halogenado de la Fórmula **10** y un alquino terminal adecuado (ya sea disponible comercialmente o sintetizado mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica o como se establece en los ejemplos a continuación, o también generado *in situ* a partir de un alquino sililado terminal apropiado en presencia de una fuente de fluoruro en el medio de reacción (CsF, TBAF y lo similar)) en presencia de un catalizador de Pd (p. ej., $PdCl_2(PPh_3)_2$, Pd(ddpf)Cl_2, Pd(dtbpf)Cl_2, $PdCl_2(CH_3CN)_2$ y lo similar), opcionalmente un catalizador de Cu (CuI y lo similar) y una base (p. ej., Et_3N, K_2CO_3, Cs_2CO_3 y lo similar) en un solvente polar aprótico (p. ej., CH_3CN, DMF, DMSO y lo similar) a una temperatura que varía de 0 °C a 100 °C. Los derivados de alquino de la Fórmula **12** pueden, a su vez, sufrir manipulaciones de grupos funcionales (usando una serie de reacciones químicas bien conocidas por los expertos en la técnica o como se establece en los ejemplos a continuación) para proporcionar intermedios de alquino de la Fórmula **11**, los cuales se convierten en compuestos de la Fórmula **13** tras la eliminación del grupo O-protector siguiendo procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., tratamiento con BBr_3 o BCl_3, hidrogenación con H_2 en presencia de Pd/C y lo similar) como se describe en el Esquema C.

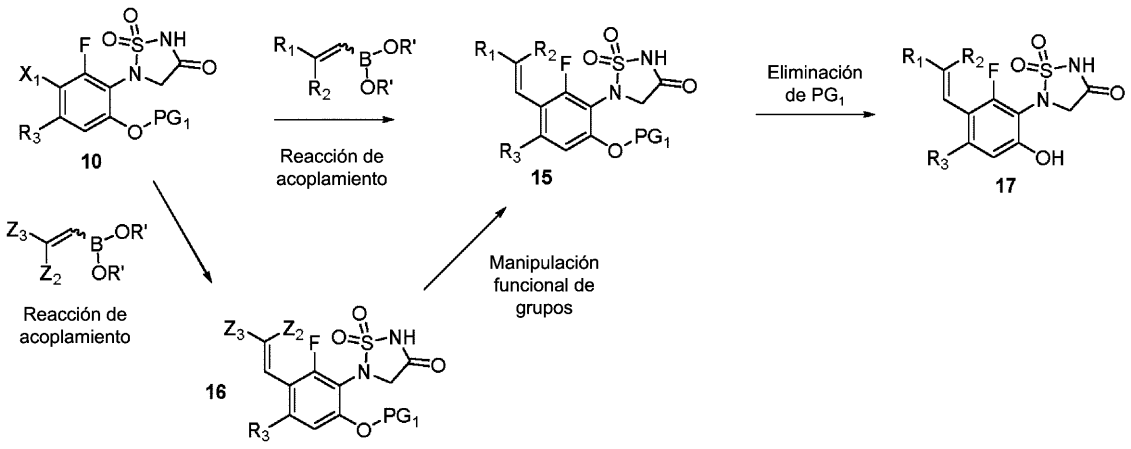
En otra modalidad, los compuestos de la presente invención también se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Esquema D.



Esquema D: todos los R1, R3, son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus modalidades, declaraciones y fórmulas. X1 son halógenos (Br, I, Cl), PG = grupo protector.

Los derivados de fenol de la Fórmula **14** se pueden obtener al eliminar el grupo protector O de los intermedios de la Fórmula general **10**, siguiendo procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., tratamiento con BBr_3 o BCl_3, hidrogenación con H_2 en presencia de Pd/C y lo similar). Los compuestos de alquino de la Fórmula **13** se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto halogenado de la Fórmula **14** con un alquino terminal adecuado (ya sea disponible comercialmente o sintetizado mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica o como se establece en los ejemplos a continuación o también generado *in situ* a partir de un alquino sililado terminal apropiado en presencia de una fuente de fluoruro en el medio de reacción (CsF, TBAF y lo similar)) en presencia de un catalizador de Pd (p. ej., $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(ddpf)C_{l2}$, $Pd(dtbpf)Cl_2$, $PdCl_2(CH_3CN)_2$ y lo similar), opcionalmente un catalizador de Cu (CuI y lo similar) y una base (p. ej., Et_3N, K_2CO_3, Cs_2CO_3 y lo similar) en un solvente polar aprótico (p. ej., CH_3CN, DMF, DMSO y lo similar) a una temperatura que varía de 0 °C a 100 °C.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención también se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Esquema E.



Esquema E: todos los R1, R2, R3, son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus modalidades, declaraciones y fórmulas. X1 son halógenos (Br, I, Cl). PG = grupo protector.

Los derivados de alquenos de las Fórmulas **15** o **16** se pueden obtener al hacer reaccionar un intermedio halogenado de la Fórmula **10** con derivados borónicos (tales como ácidos borónicos o ésteres borónicos, ya sea disponibles comercialmente o sintetizados mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica o como se establece en los ejemplos a continuación) en presencia de un catalizador de Pd (p. ej., $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(ddpf)C_{l2}$, $Pd(dtbpf)Cl_2$ y lo similar) y una base (p. ej., K_3PO_4, K_2CO_3, Cs_2CO_3 y lo similar) en un solvente adecuado (p. ej., dioxano, agua, tolueno, DMF, DMSO y lo similar) a una temperatura en el intervalo de 0 °C a 150 °C. Los derivados de alquenos de la Fórmula **16** pueden, a su vez, sufrir transformaciones de grupos funcionales (usando una serie de reacciones químicas bien conocidas por los expertos en la técnica o como se establece en los ejemplos) para suministrar derivados de alquenos de la Fórmula **15**. Los compuestos de interés que tienen una Fórmula **17** se pueden obtener tras la eliminación del grupo protector O, siguiendo procedimientos conocidos por los expertos en la técnica

(p. ej., tratamiento con BBr_3 o BCl_3, hidrogenación con H_2 en presencia de Pd/C y lo similar) como se describe en el Esquema E.

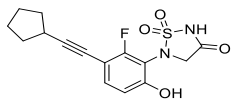
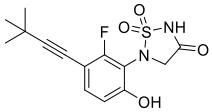
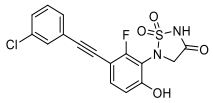
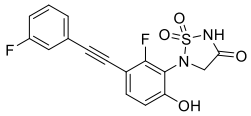
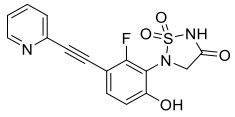
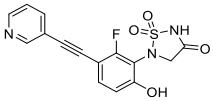
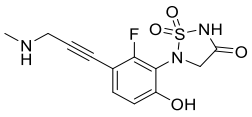
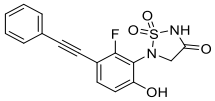
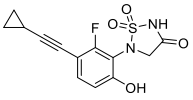
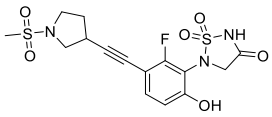
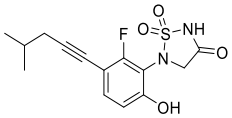
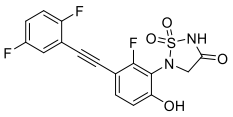
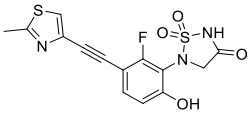
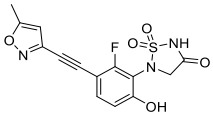
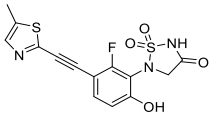
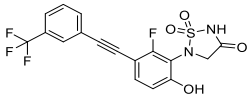
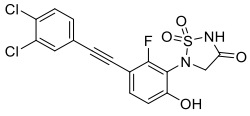
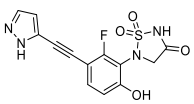
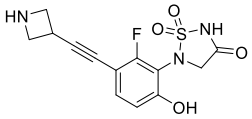
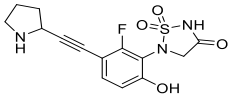
Los esquemas generales descritos anteriormente deben considerarse como ejemplos no limitantes. Se entenderá que los compuestos de la invención pueden obtenerse a través de otros métodos, que son conocidos por los expertos en la técnica. Las abreviaturas usadas en la descripción, particularmente en los Esquemas y Ejemplos, son las siguientes:

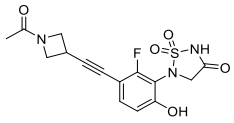
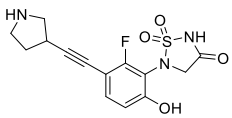
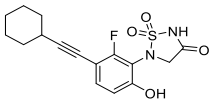
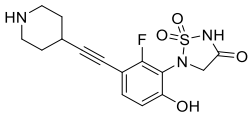
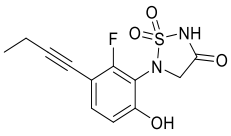
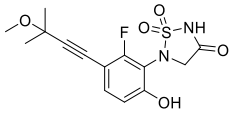
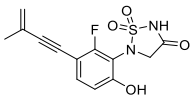
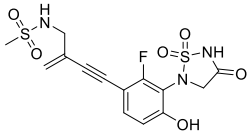
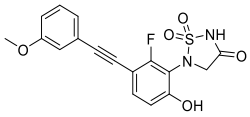
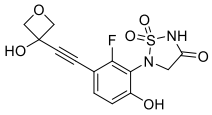
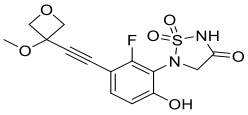
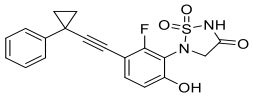
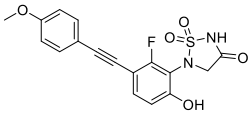
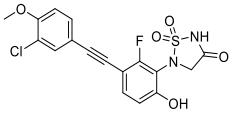
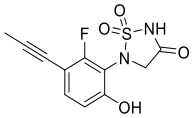
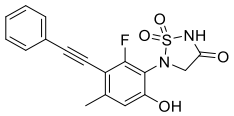
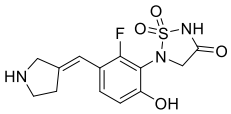
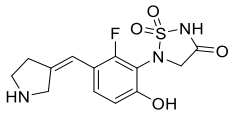
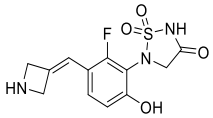
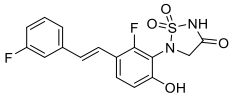
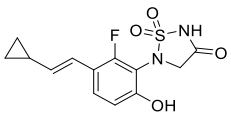
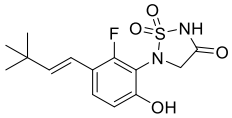
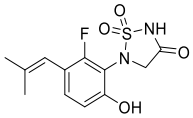
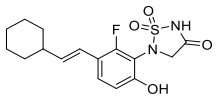
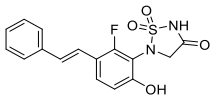
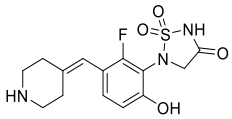
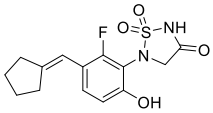
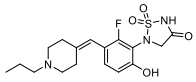
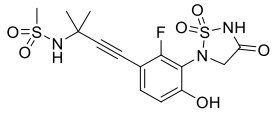
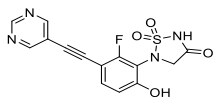
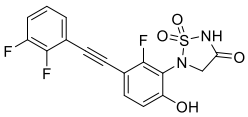
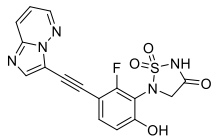
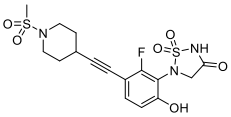
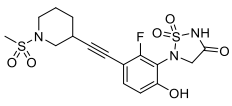
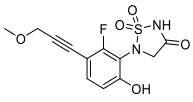
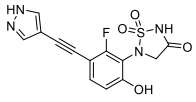
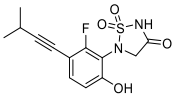
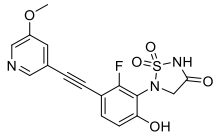
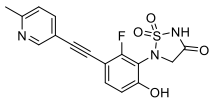
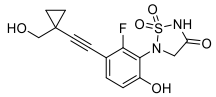
AcOH	ácido acético	mCPBA	ácido *meta*-cloroperoxibenzoico
ac.	acuoso	Me	metilo
BnOH	alcohol bencílico	MeOH	Metanol
Boc	*terc*-butoxicarbonilo	Min.	Minuto
brs	singulete amplio	MsCl	Cloruro de mesilo
cBz	Carboxibencilo	m/z	relación masa a carga
conc.	concentrado	*n*-BuLi	n-butillitio
DAST	Trifluoruro de (dietilamino)sulfuro	NEt_3	trietilamina
DCM	diclorometano	NIS	*N*-yodosuccinimida
DHP	3,4-dihidropirano	NMP:	N-metil-2-pirrolidona
DIPEA	diisopropiletilamina	Pd/C	paladio sobre carbono
DMAP	4-dimetilaminopiridina	PE	Éter de petróleo
DME	1,2-dimetoxietano	PG	grupo protector
DMF	N,N-dimetilformamida	PMB	*para*-metoxibencil
DMSO	dimetilsulfóxido	*p*-TsCl	cloruro de *para*-toluensulfonilo
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno	PTSA	ácido *para*-toluensulfónico
dtbpf	1,1′-bis(dietilbutilfosfino)ferroceno	t.r.	tiempo de retención
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida	TA	temperatura ambiente
en	Enantiómero	sat	saturado
Et	etilo	SPhos	diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina
EtMgBr	bromuro de etilmagnesio	T3P	Anhídrido propilfosfónico
Et_2O	dietil éter	TBAF	yoduro de tetrabutilamonio
EtOAc	acetato de etilo	TBS	terc-butildimetilsililo
EtOH	Etanol	Temp.	Temperatura
Eq.	equivalente	*t*Bu	*terc*-butilo
FA	ácido fórmico	*t*BuOH	*terc*-butanol

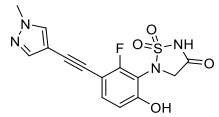
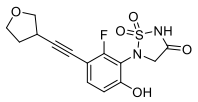
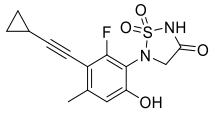
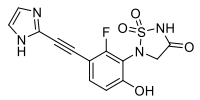
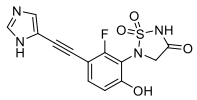
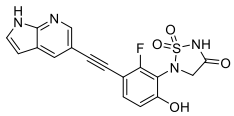
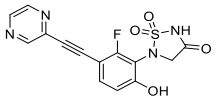
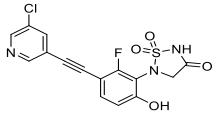
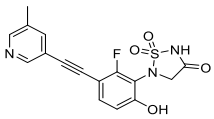
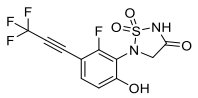
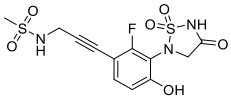
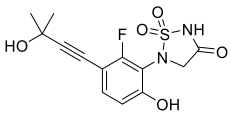
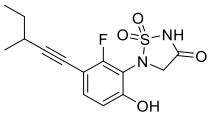
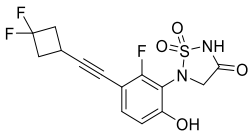
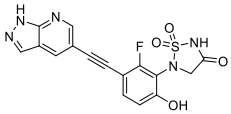
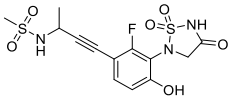
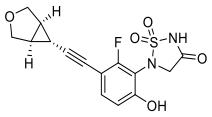
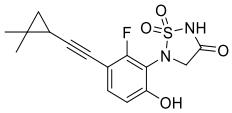
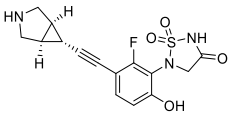
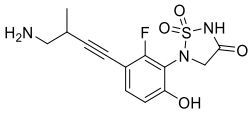
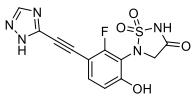
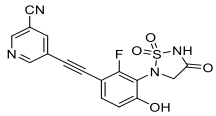
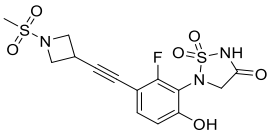
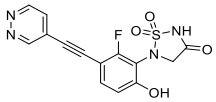
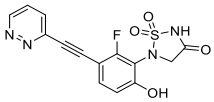
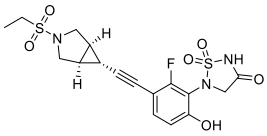
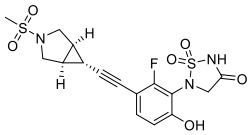
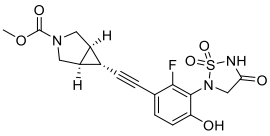
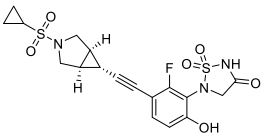
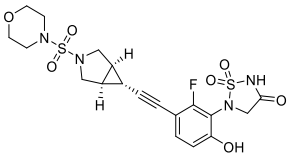
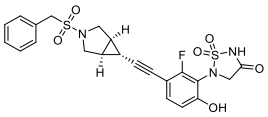
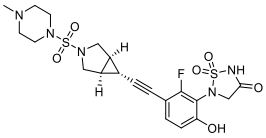
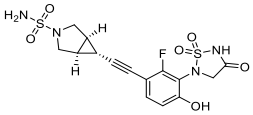
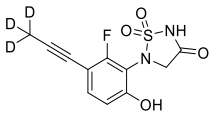
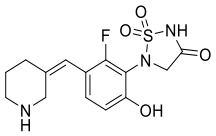
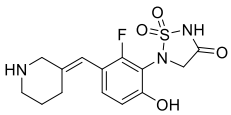
h	Hora	Tf	trifluorometanosulfonilo
HPLC	cromatografía en líquido de alto rendimiento	TFA	ácido trifluoroacético
*i*Pr	*iso*-propilo	THF	tetrahidrofurano
*i*PrOH	propan-2-ol	TLC	cromatografía de capa fina
KO*t*Bu	t*ert-butóxido*-butóxido de potasio	Tos	Toluenosulfonilo
LDA	diisopropilamida de litio	Tr	trifenilmetilo
LG	grupo saliente	Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
		XPhos	2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenilo

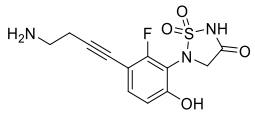
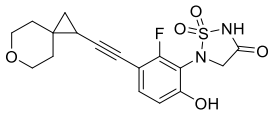
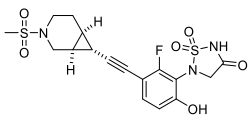
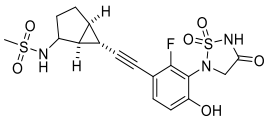
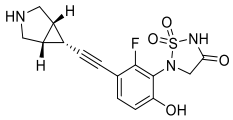
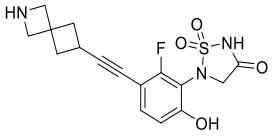
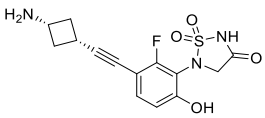
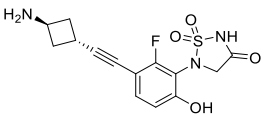
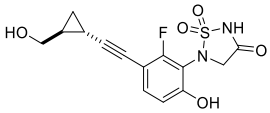
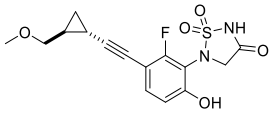
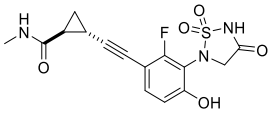
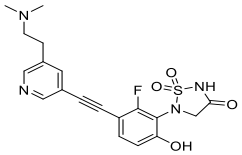
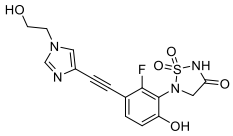
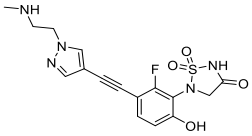
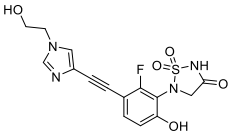
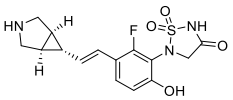
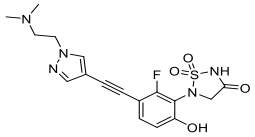
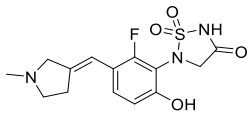
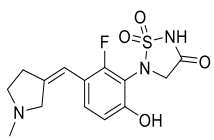
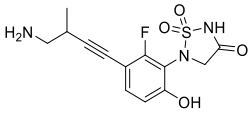
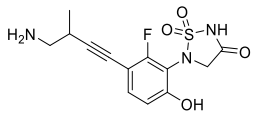
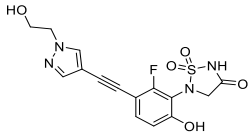
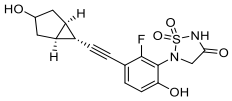
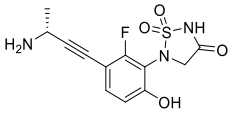
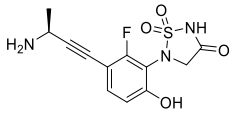
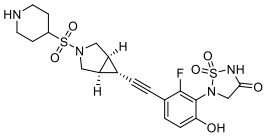
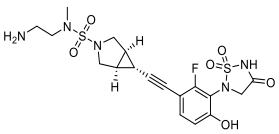
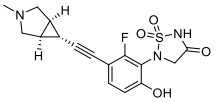
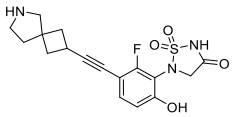
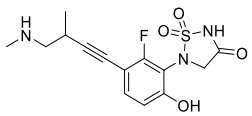
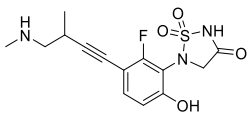
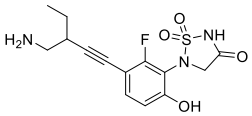
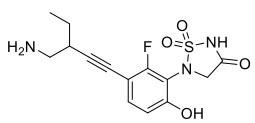
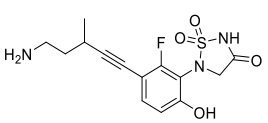
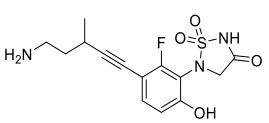
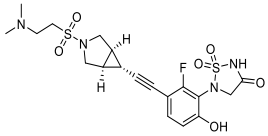
Los siguientes ejemplos se proporcionan con el propósito de ilustrar la presente invención y de ninguna manera deben interpretarse para limitar el alcance de la presente invención.

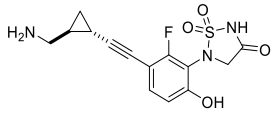
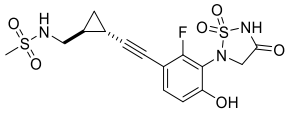
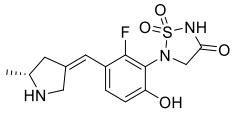
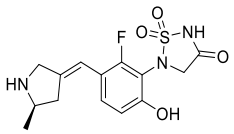
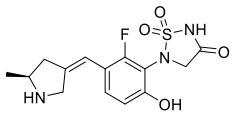
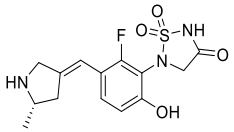
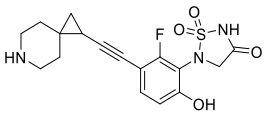
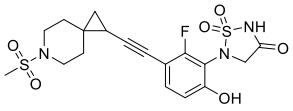
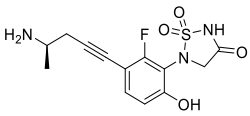
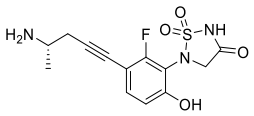
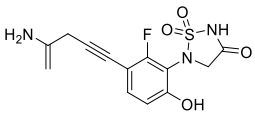
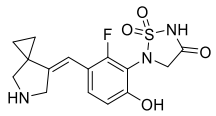
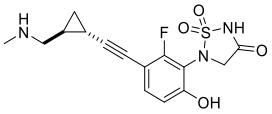
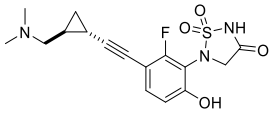
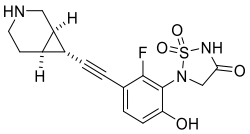
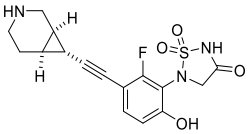
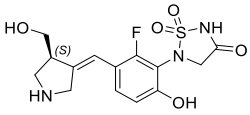
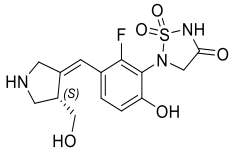
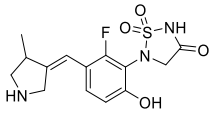
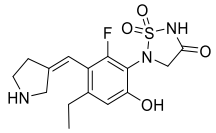
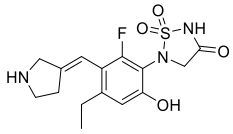
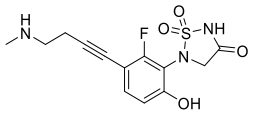
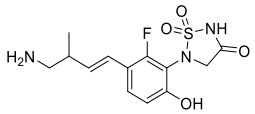
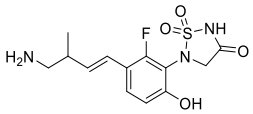
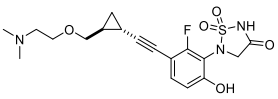
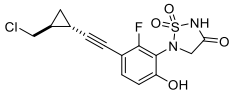
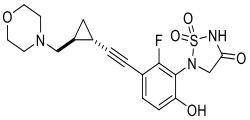
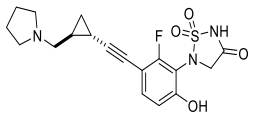
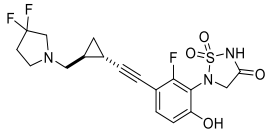
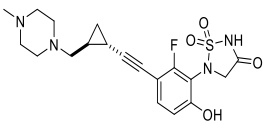
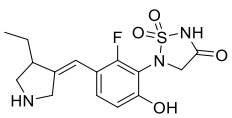
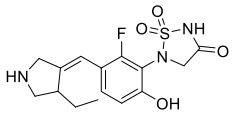
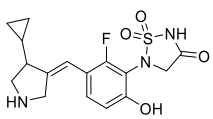
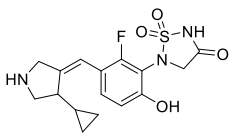
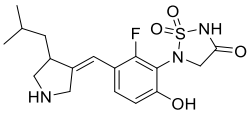
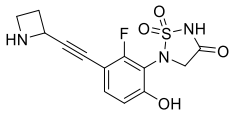
Tabla 1: Estructuras de compuestos ilustrativos de la invención y sus respectivos códigos

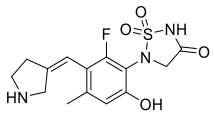
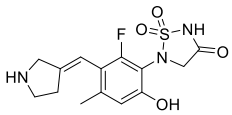
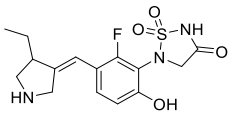
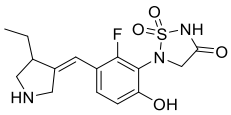
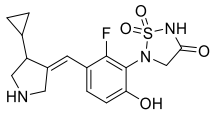
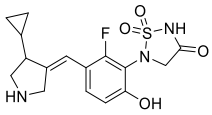
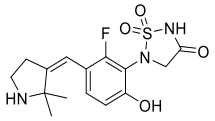
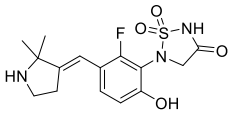
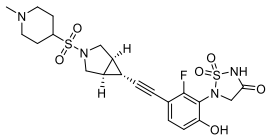
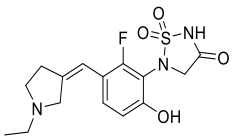
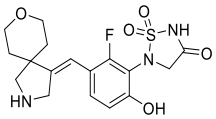
Estructura y código del compuesto	Estructura y código del compuesto	Estructura y código del compuesto	Estructura y código del compuesto
 **Cpd001**	 **Cpd002**	 **Cpd003**	 **Cpd004**
 **Cpd005**	 **Cpd006**	 **Cpd007**	 **Cpd008**
 **Cpd009**	 **Cpd010**	 **Cpd011**	 **Cpd012**
 **Cpd013**	 **Cpd014**	 **Cpd015**	 **Cpd016**
 **Cpd017**	 **Cpd018**	 **Cpd019**	 **Cpd020**

 Cpd021	 Cpd022	 Cpd023	 Cpd024
 Cpd025	 Cpd026	 Cpd027	 Cpd028
 Cpd029	 Cpd030	 Cpd031	 Cpd032
 Cpd033	 Cpd034	 Cpd035	 Cpd036
 Cpd037	 Cpd038	 Cpd039	 Cpd040
 Cpd041	 Cpd042	 Cpd043	 Cpd044
 Cpd045	 Cpd046	 Cpd047	 Cpd048
 Cpd049	 Cpd050	 Cpd051	 Cpd052
 Cpd053	 Cpd054	 Cpd055	 Cpd056
 Cpd057	 Cpd058	 Cpd059	 Cpd060

 Cpd061	 Cpd062	 Cpd063	 Cpd064
 Cpd065	 Cpd066	 Cpd067	 Cpd068
 Cpd069	 Cpd070	 Cpd071	 Cpd072
 Cpd073	 Cpd074	 Cpd075	 Cpd076
 Cpd077	 Cpd078	 Cpd079	 Cpd080
 Cpd081	 Cpd082	 Cpd083	 Cpd084
 Cpd085	 Cpd086	 Cpd087	 Cpd088
 Cpd089	 Cpd090	 Cpd091	 Cpd092
 Cpd093	 Cpd094	 Cpd095	 Cpd096

 Cpd097	 Cpd098	 Cpd099	 Cpd100
 Cpd101	 Cpd102	 Cpd103	 Cpd104
 Cpd105	 Cpd106	 Cpd107	 Cpd108
 Cpd109	 Cpd110	 Cpd111	 Cpd112
 Cpd113	 Cpd114	 Cpd115	 Cpd080-en1
 Cpd080-en2	 Cpd116	 Cpd117	 Cpd118
 Cpd119	 Cpd120	 Cpd121	 Cpd122
 Cpd123	 Cpd124-en1	 Cpd124-en2	 Cpd125-en1
 Cpd125-en2	 Cpd126-en1	 Cpd126-en2	 Cpd127

 **Cpd128**	 **Cpd129**	 **Cpd130**	 **Cpd131**
 **Cpd132**	 **Cpd133**	 **Cpd134**	 **Cpd135**
 **Cpd136**	 **Cpd137**	 **Cpd138**	 **Cpd139**
 **Cpd140**	 **Cpd141**	 **Cpd142-en1**	 **Cpd142-en2**
 **Cpd143**	 **Cpd144**	 **Cpd145**	 **Cpd146**
 **Cpd147**	 **Cpd148**	 **Cpd149-en1**	 **Cpd149-en2**
 **Cpd150**	 **Cpd151**	 **Cpd152**	 **Cpd153**
 **Cpd154**	 **Cpd155**	 **Cpd156**	 **Cpd157**
 **Cpd158**	 **Cpd159**	 **Cpd160**	 **Cpd161**

 **Cpd162**	 **Cpd163**	 **Cpd156-en1**	 **Cpd156-en2**
 **Cpd158-en1**	 **Cpd158-en2**	 **Cpd164**	 **Cpd165**
 **Cpd166**	 **Cpd167**	 **Cpd168**	

Las estructuras de compuestos ilustrativos que contienen centros estereogénicos se dibujan y nombran con la estereoquímica absoluta, cuando se conoce. En caso de estereoquímica absoluta desconocida los compuestos pueden ser racémicos, una mezcla de diastereómeros, un diastereómero puro de estereoquímica desconocida, o un enantiómero puro de estereoquímica desconocida.

EJEMPLOS

La Parte A representa la preparación de los compuestos de la invención, mientras que la Parte B representa los ejemplos farmacológicos.

Parte A: Procedimientos de química experimental

Los compuestos de la invención se pueden preparar al usar una serie de reacciones químicas bien conocidas por los expertos en la técnica, que en conjunto conforman el proceso para preparar dichos compuestos y que se ilustran más adelante. Los procesos descritos adicionalmente solo se entienden como ejemplos y de ninguna manera pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Todos los reactivos que no se describen explícitamente estaban disponibles comercialmente (los detalles de los proveedores tales como por ejemplo ABCR, Apollo

Scientific, BLD, Combi-Blocks, Enamine, FluoroChem-DougDiscovery, MatrixScientific, Maybridge, Merck, TCI, etc. se pueden consultar, por ejemplo, en la base de datos SciFinder®) y se usaron como se recibieron, sin purificación adicional, salvo que se indique de cualquier otra manera o la síntesis de estos ya se hayan descrito con precisión en la documentación especializada (las directrices experimentales se pueden encontrar, por ejemplo, en las bases de datos Reaxys® o SciFinder®) o se puedan preparar usando los métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

Las reacciones se llevaron a cabo, en caso necesario, bajo una atmósfera inerte (principalmente argón y N2). Se usaron disolventes anhidros comercialmente disponibles para reacciones realizadas en atmósfera inerte. Se usaron solventes de grado reactivo en todos los demás casos, salvo que se indique de cualquier otra manera. El número de equivalentes de reactivos y las cantidades de disolventes empleados así como las temperaturas y tiempos de reacción pueden variar ligeramente entre diferentes reacciones llevadas a cabo por métodos análogos. Los métodos de trabajo y purificación se adaptaron de acuerdo con las propiedades características de cada compuesto y pueden variar ligeramente para los métodos análogos. Los rendimientos de los compuestos preparados no se optimizan. La indicación ‘‘equivalentes’’ (‘‘eq.’’ o ‘‘eq’’ o ‘‘equiv.’’) significa equivalentes molares, ‘‘TA’’ o ‘‘ta’’ significa temperatura ambiente (23 +/- 7 °C), ‘‘M’’ indica concentraciones en mol/l, ‘‘sol.’’ significa solución, ‘‘conc.’’ significa concentrado, y ‘‘sat.’’ significa saturado. Las relaciones de mezcla de los solventes se indican usualmente en la relación volumen/volumen.

La caracterización analítica clave se realizó mediante espectroscopía de 1H-NMR y/o espectrometría de masas (MS, m/z para $[M+H]^+$ y/o [M-H]-) para todos los compuestos ilustrativos y productos intermedios seleccionados. En ciertos casos, cuando, p. ej., se podrían formar/se formaron regioisómeros y/o diastereómeros durante la reacción, se realizaron análisis

adicionales, tales como, p. ej., experimentos de NMR de 13C NMR y NOE (efecto Overhauser nuclear). Los datos de NMR se registraron usando espectrómetros de NMR Bruker Advance de 400 MHz o 600 MHz (software TopSpin). Los datos de ^{1}H se calibraron usando tetrametilsilane como referencia de calibración interna. Los desplazamientos químicos (valores δ) se expresan en partes por millón (ppm). Se usaron las siguientes abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), quint (quinteto), m (multipleto), brs (singulete ensanchado).

Los análisis de LC/MS mencionados en la parte experimental se realizaron en sistemas Waters que combinan ya sea un sistema Waters Acquity UPLC H-Class Plus (instrumento 1), un sistema Waters Acquity UPLC I-Class Plus (instrumento 2), un sistema Waters Acquity Premier (instrumento 3), un sistema Waters Alliance e2695 (instrumento 4), un sistema Waters 2545 (instrumento 5) o un sistema Waters 1290 Infinity (instrumento 6), equipados con los detectores descritos a continuación y con columnas y condiciones cromatográficas descritas en la tabla siguiente.

Tabla 2: Descripción de los métodos de análisis LC/MS usados en la preparación y análisis de los compuestos de la invención.

Código del método	**Instrumento**	**Columna**	**Fase móvil**	**Tiempo de gradiente (min)/% de B**	**Flujo; Temp. de la columna**
LC-A	2 equipados con un detector SQ 2	Waters; Acquity BEH C18 (2,1*50 mm, 1,7 µm)	A: 0,05 % de FA en H_2O B: 0,05 % de FA en CH_3CN	0/3, 0,4/3, 2/98, 3,4/98, 3,5/3, 4/3	0,6 ml/min; 35 °C
LC-B	4 equipados con un detector SQ 2	Waters; X Bridge C18 (4,6*150 mm, 3,5 µm)	A: 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O B: CH_3CN	0/5, 1/5, 3/15, 7/55, 11/98, 16/98, 16,01/5, 20/5	1,0 ml/min; ambiente
LC-C	1 equipado con detector PDA, detector ELS y detector TQ	Waters; Acquity HSS C18 (2,1*50 mm, 1,8 µm)	A: 0,1 % de FA en H_2O B: CH_3CN	0/5, 3,18/50, 4/90, 5/90	0,5 ml/min; 40 °C

LC-D	2 equipados con un detector SQ 2	Waters; Acquity BEH C18 (2,1*100 mm, 1,7 µm)	A: 0,05 % de FA en H_2O B: 0,05 % de FA en CH_3CN	0/3, 8,5/100, 9,0/100, 9,5/3, 10/3	0,55 ml/min; 50 °C
LC-E	4 equipados con un detector SQ 2	Waters; X bridge C18 (4,6*75 mm, 3,5 µm)	A: 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O B: CH_3CN	0/5, 0,5/5, 1,0/15, 4,0/98, 7,0/98, 7,5/5, 8,0/5	1,3 ml/min; 35 °C
LC-F	2 equipados con un detector SQ 2	Waters; Acquity BEH C18 (2,1*50 mm, 1,7 µm)	A: 0,05 % de FA en H_2O B: 0,05 % de FA en CH_3CN	0/3, 0,4/3, 7,5/98, 9,5/98, 9,6/3, 10/3	0,6 ml/min; 35 °C
LC-G	1 equipados con un detector SQ 2	Waters; Acquity BEH C8 (2,1*50 mm, 1,7 µm)	A: 0,05 % de FA en H_2O B: 0,05 % de FA en CH_3CN: H_2O (90:10)	0/5, 0,75/5, 1,5/25, 3/95, 4/95, 4,5/5, 5/5	0,8 ml/min; 50 °C
LC-H	1 equipado con detector PDA, detector ELS y detector TQ	Waters; Acquity BEH C18 (2,1*50 mm, 1,7 µm)	A: 10 mM de NH_4OAc en H_2O (pH 7) + 5 % de CH_3CN B: CH_3CN	0/0, 3,18/48, 4/90, 5/90	0,5 ml/min; 40 °C
LC-I	1 equipado con detector PDA, detector ELS y detector TQ	Waters; Acquity BEH C18 (2,1*50 mm, 1,7 µm)	A: 10 mM de NH_4OAc en H_2O (pH7) + 5 % de CH_3CN B: CH_3CN	0/16, 3,4/58, 4/90, 5/90	0,5 ml/min; 40 °C
LC-J	2 equipado con detector PDA, detector ELS y detector TQ	Waters; Acquity BEH C18 (2,1*50 mm, 1,7 µm)	A: 0,05 % de TFA en H_2O B: El 0,05 % de TFA en CH_3CN	0/3, 0,4/3, 2,5/98, 3,5/98, 3,6/3, 4/3	0,6 ml/min; 35 °C
LC-K	1 equipado con un detector DAD y detector SQ 2	Agilent; ZORBAX RRHD Eclipse Plus C18 (3,0*50 mm, 1,8 µm)	A: 0,05 % de TFA en H_2O B: 0,05 % de TFA en CH_3CN: H_2O (90:10)	0/5, 0,75/5, 1,5/25, 3,0/95, 4,0/95, 4,5/5, 5/5	0,8 ml/min; 50 °C
LC-L	1 equipado con un detector SQ 2	Waters; Acquity BEH C18 (2,1*30 mm, 1,7 µm)	A: 10 mM NH_4OAc en H_2O B: 10 mM de NH_4OAc en CH_3CN: H_2O (90:10)	0/2, 0,75/2, 3,5/98, 4,5/98, 4,75/2, 5/2	0,5 ml/min; ambiente
LC-M	3 equipados con un detector SQ 2	Waters; Acquity BEH C18 (2,1*50 mm, 1,7 µm)	A: 0,05 % de FA en H_2O B: 0,05 % de FA en CH_3CN	0/3, 0,4/3, 2,5/98, 3,5/98, 3,6/3, 4/3	0,6 ml/min; 35 °C
LC-N	1 equipado con detector PDA, detector ELS y detector TQ	Waters; Acquity HSS C18 (2,1*30 mm, 1,8 µm)	A: 0,1 % de FA en H_2O B: CH_3CN	0/5, 1,5/90, 2,5/90	0,8 ml/min; 40 °C
LC-O	1 equipado con detector PDA, detector ELS y detector TQ	Waters; Acquity BEH C18 (2,1*30 mm, 1,7 µm)	A: 10 mM de NH_4OAc en H_2O (pH 7) + 5 % de CH_3CN B: CH_3CN	0/0, 1,5/90, 2,5/90	0,8 ml/min; 40 °C
LC-P	5 equipados con un detector 2489 UV/Vis y un detector de masa MS3100 (SQ)	Waters; X-Bridge C18 (3*50 mm, 3,5 µm)	A: 10 mM NH_4OAc en H_2O B: CH_3CN	0/5, 0,5/5, 1,0/50, 2,5/100, 3,5/100, 3,6/5, 5/5	1 ml/min; ambiente

LC-Q	1 equipados con un detector SQ 2	YMC; YMC-Triart-C18 (2,1*50 mm, 1,9 µm)	A: 0,05 % de TFA en H_2O B: El 0,05 % de TFA en CH_3CN	0/3, 0,4/3, 2,5/98, 3,5/98, 3,6/3, 4/3	0,6 ml/min; 35 °C
LC-R	2 equipados con un detector PDA y un detector TQ-S	Waters; Acquity BEH C18 (2,1*50 mm, 1,7 µm)	A: 0,05 % de FA en H_2O B: 0,05 % de FA en CH_3CN	0/3, 0,4/3, 2,5/98, 3,6/98, 3,7/3	0,6 ml/min; 35 °C
LC-S	3 equipados con un detector SQ 2	YMC; YMC-Triart-C18 (2,1*50 mm, 1,9 µm)	A: 0,05 % de TFA en H_2O B: El 0,05 % de TFA en CH_3CN	0/3, 0,4/3, 2,5/98, 3,5/98, 3,6/3, 4/3	0,6 ml/min; 35 °C
LC-T	3 equipados con un detector SQ 2	Waters; CORTECS C18 (3,0*30 mm, 1,6 µm)	A: 0,05 % de FA en H_2O B: 0,05 % de FA en CH_3CN	0/3, 0,05/3, 1,2/98, 1,6/98, 1,65/3, 2/3	0,85 ml/min; 45 °C
LC-U	3 equipados con un detector SQ 2	Waters; Acquity BEH C18 (3,0*30 mm, 1,7 µm)	A: 0,05 % de FA en H_2O B: 0,05 % de FA en CH_3CN	0/3, 0,05/3, 0,9/98, 1,65/98, 1,70/3, 2/3	0,85 ml/min; 45 °C
LC-V	2 equipados con un detector SQ 2	Waters; Acquity UPLC BEH SHIELD RP 18 (2,1*100 mm, 1,7 µm)	A: 0,05 % de FA en H2O B: 0,05 % de FA en CH3CN	0/3, 8,5/100, 9,0/100, 9,5/3, 10/3	0,55 ml/min; 50 °C
LC-W	1 equipados con un detector SQ 2	Waters; Acquity BEH C18 (2,1*50 mm, 1,7 µm)	A: 0,05 % de FA en H2O B: 0,05 % de FA en CH3CN	0/3, 0,4/3, 2,5/98, 3,5/98, 3,6/3	0,6 ml/min 35 °C
LC-X	6 equipados con 6130 Quadrupole y detector 385 ELSD	Waters; X-Bridge C18 (4,6*75 mm, 3,5 µm)	A: 10 mM de NH4OAc en H2O B: CH3CN	0/5, 0,5/5, 2/10, 4/95, 8/95, 8,1/5, 10/5	1,0 ml/min 45 °C

Todas las purificaciones mediante HPLC preparativa mencionadas en esta parte experimental se realizaron ya sea con un

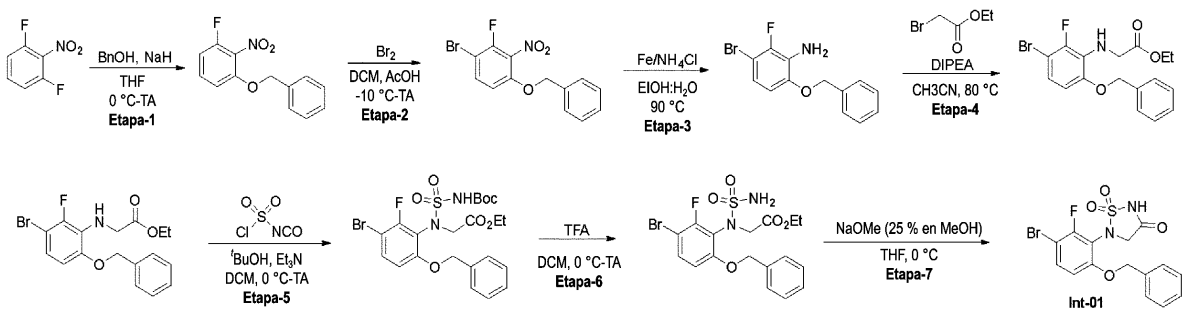
- un sistema Waters que combina un módulo de gradiente binario Waters 2545, un detector UV/Visible Waters 2489 (detección de doble longitud de onda a 210 nm y 254 nm), un System Fluidics Organizer, una bomba HPLC 515, un manejador de muestras Waters 2767 y un detector de masas Waters MS3100
- Shimadzu (LC-20AP, software LC solution) con detector UV/VIS SPD-20AV (detección de doble longitud de onda a 215 nm y 254 nm)

- Sistema Waters (muestreador automático 2707, software Empower) con un detector PDA 2996 (detección de traza máxima PDA)
- Sistema Gilson (GX-271, software Trilution) con un detector PDA 171 (detección de doble longitud de onda a 215 nm y 254 nm)
- un sistema Knauer (Azura P 2.1L, software Purity chrom) con un detector Azura MWD 2.1 L (detección de doble longitud de onda a 215 nm y 254 nm)

Los métodos de purificación mediante SFC quiral mencionados en esta parte experimental se realizaron con un sistema Waters Acquity UPC2. El método de SFC usado en la preparación y el análisis de los compuestos de la invención denominado "Método SFC-A") es el siguiente: Columna: CHIRALCEL OX-H (4,6*250 mm, 5µm), cosolvente: 0,5 % de dietilamina en MeOH, flujo total: 3 ml/min, % de CO_2: 65; % de cosolvente: 35, ABPR: 1500 psi, temp de columna: 30 °C. El método de SFC usado en la preparación y el análisis de los compuestos de la invención denominado "Método SFC-B" es el siguiente: Columna: CHIRALPAK IK (4,6*250 mm, 5 µm), 0,5 % de isopropilamina en IPA:CH_3CN (1:1), flujo total: 4 ml/min, % de CO_2: 60; % de cosolvente: 40, ABPR: 1500 psi, temp de columna: 30 °C.

<u>Ejemplos de intermedios para la síntesis de los compuestos de la invención y su preparación.</u>

Síntesis del **Int-01**: síntesis de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Int-01**)



Etapa-1: A una solución agitada de alcohol bencílico (7,19 ml, 69 mmol) en THF (250 ml), se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 3,04 g, 76 mmol) a 0 °C. Después de 15 min, se disolvió gota a gota a la mezcla de reacción anterior a 0 °C 1,3-difluoro-2-nitrobenceno (1,10 g, 63 mmol) disuelto en THF seco (50 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó lentamente a TA. Una vez completada la reacción (seguimiento mediante TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua fría con hielo (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para lograr el producto crudo. Similarmente, se realizaron dos lotes adicionales siguiendo el procedimiento exacto. El producto crudo de los tres lotes se combinó y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc en PE (4-5 %), para rendir 1-(benciloxi)-3-fluoro-2-nitrobenceno como un líquido marrón (49,5 g a partir de tres lotes).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,40-7,32 (m, 6H), 6,87-6,81 (m, 2H), 5,20 (s, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -122,4 (t)

Etapa-2: A una solución agitada de 1-(benciloxi)-3-fluoro-2-nitrobenceno (25 g, 101 mmol) en AcOH (600 ml) y DCM (600 ml), se añadió Br_2 (104,3 ml, 2,02 mol) a -10 °C. La mezcla de reacción se dejó lentamente hasta alcanzar la TA. Una vez completada la reacción (monitoreo mediante TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua con hielo (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de $NaHSO_3$, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. Similarmente, se realizó 1 lote adicional a la misma escala siguiendo exactamente el mismo procedimiento.

El material crudo de los 2 lotes se combinó, se añadió pentano (300 ml) al residuo resultante y se agitó durante 30 min. El sólido obtenido se filtró y se volvió a agitar con una mezcla de pentano (100 ml) y éter dietílico (100 ml) durante 30 minutos. El sólido se filtró nuevamente y se secó al vacío para proporcionar 1-(benciloxi)-4-bromo-3-fluoro-2-nitrobenceno (33 g de 2 lotes), el cual se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,98-7,94 (t, 1H), 7,44-7,31 (m, 6H), 5,35 (s, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -117,5 (d)

Etapa-3: A una disolución agitada de 1-(benciloxi)-4-bromo-3-fluoro-2-nitrobenceno (25 g, 76,7 mmol) en etanol (250 ml) y H_2O (100 ml), se añadió polvo de hierro (12,8 g, 229,9 mmol) y NH_4Cl (42 g, 383,3 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se lavó exhaustivamente con EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con un gradiente de EtOAc en PE (0-30 %) para rendir 22 g de 6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluoroanilina como un líquido amarillo pálido.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,48 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,32 (t, 1H), 6,77-6,73 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,99 (brs, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -128,1 (d).

Etapa-4: A una solución agitada de 6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluoroanilina (40 g, 135,1 mmol) en acetonitrilo (400 ml), se añadió DIPEA (95,6 ml, 540 mmol) seguida de 2-bromoacetato de etilo (29,8 ml, 270 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó después a 80 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ a 0 °C y después se concentró a presión reducida. El producto

crudo obtenido se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluido con un gradiente de EtOAc en PE (0-5 %). El compuesto obtenido se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna de fase inversa C18, eluida con un gradiente de CH_3CN en H_2O que contiene 0,1 % de FA (0-50 %). Las fracciones puras se concentraron y se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 22 g de glicinato (6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil) de etilo.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,47-7,45 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,78 (dd, 1H), 5,37-5,33 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,09-4,04 (m, 4H), 1,14 (t, 3H).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -126,8 (d)

Etapa-5: A una solución agitada de isocianato de clorosulfonilo (9,54 g, 109,8 mmol) en DCM (150 ml) se añadió tBuOH (10,42 ml, 109,9 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la misma temperatura en atmósfera de N_2. Esta mezcla pre-reactivo se añadió a una solución agitada de glicinato (6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil) de etilo (21 g, 54,94 mmol) y trietilamina (23 ml, 164,8 mmol) en DCM (150 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con DCM (2 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluido con un gradiente de EtOAc en PE (8-50 %) para rendir 22 g de glicinato N-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-N-(N-(terc-butoxicarbonil)sulfamoil) de etilo como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,40 (s, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,45-7,46 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,31-7,33 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 5,19-5,29 (q, 2H), 4,68-4,73 (d, 1H), 4,34-4,38 (d, 1H), 3,97-4,07 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,09-1,17 (m, 3H)

Etapa-6: A una solución agitada de glicinato N-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-N-(N-(terc-butoxicarbonil)sulfamoil) de etilo (21 g, 37,4 mmol, 1,0 eq) en DCM (200 ml), se añadió TFA (42,4 ml, 561 mmol, 15 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó después a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (3 × 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluido con un gradiente de EtOAc en PE (0-50 %). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en DCM (40 ml) y se añadió lentamente PE (80 ml). El sólido blanco precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 12 g de N-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-N-sulfamoilglicinato de etilo como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7,57-7,61 (q, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,08 (bs, 2H), 6,95-6,97 (dd, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,19-4,42 (dd, 2H), 3,98-4,04 (m, 2H), 1,10 (t, 3H)

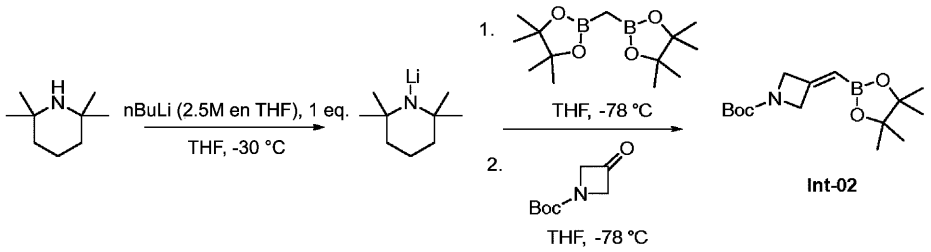
Etapa-7: A una solución agitada de glicinato N-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-N-sulfonamido de etilo (12 g, 26,0 mmol, 1,0 eq) en THF (120 ml), se añadió metóxido de sodio (solución al 25 % en metanol, 8,43 ml, 39,0 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se acidificó con AcOH (0,5 ml) y se evaporó a presión reducida para obtener un residuo crudo, el cual se trituró con n-pentano seguido de éter dietílico para

proporcionar 11 g de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanquecino.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,55 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,38-7,28 (m, 3H), 6,93 (dd, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,99 (s, 2H)

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -109,8 (d).

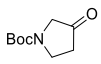
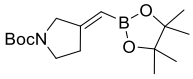
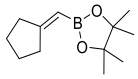
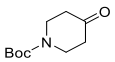
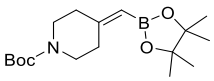
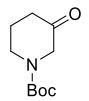
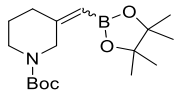
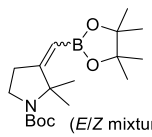
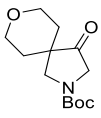
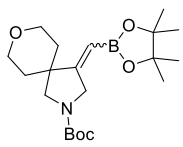
Síntesis del **Int-02**: síntesis de 3-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metileno)azetidina-1-carboxilato (**Int-02**) de terc-butilo



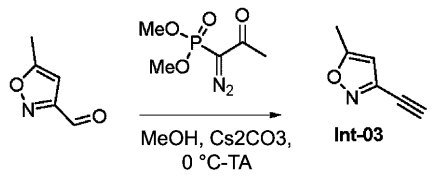
Una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,15 ml, 12,62 mmol, 1,2 eq) en THF (30 ml), se enfrió a -30 °C, se trató con una solución de n-BuLi de 2,5 M en THF (5,1 ml, 12,6 mmol, 1,2 eq) y después se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió además a -78 °C, se trató con una solución de bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metano (3,10 g, 11,6 mmol, 1,1 eq) en THF (30 ml) y se agitó durante otros 30 minutos a -78 °C. Una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 10,5 mmol) en THF (30 ml) se añadió después a la misma temperatura. La mezcla de reacción resultante se dejó después calentar a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución de NH_4Cl sat. (6 ml) y se agitó durante 1 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto crudo se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 150 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluido con un gradiente de EtOAc en PE (0-4 %) para rendir 1,4 g de 3-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metileno)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo como un líquido incoloro. LC-MS (LC-R): r.t. = 2,32 min; m/z 239 $[M\text{-isobuteno+H}]^+$

Los siguientes ésteres vinilborónicos se prepararon de manera similar al **Int-02** (usando cetonas de partida, reactivos y métodos de purificación apropiados conocidos por el experto en la técnica):

Reactivo cetónico	Producto	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm
		5,24 (s, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,63 (s, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,20 (s, 12H)
		5,28-5,26 (m, 1H), 2,54-2,50 (m, 2H), 2,38-2,35 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 4H), 1,25 (s, 12H)
		5,13 (s, 1H), 3,44-3,40 (m, 4H), 2,58 (t, 2H), 2,25-2,22 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,24 (s, 12H)
		LC-MS (LC-U): r.t. = 1,10 min; m/z 324 $[M+H]^+$
	 (*E*/*Z* mixture)	5,21 (s, 1H), 3,46 (brs, 2H), 2,83-2,59 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,40 (s, 6H), 1,23 (s, 12H)
		LC-MS (LC-M): r.t. = 2,32 min; m/z 324 $[M\text{-isobuteno+H}]^+$

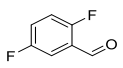
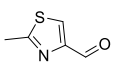
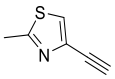
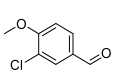
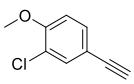
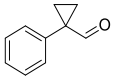
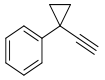
Síntesis del **Int-03**: síntesis de 3-etinil-5-metilisoxazol (**Int-03**)

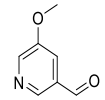
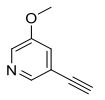
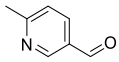
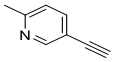
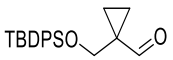
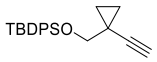
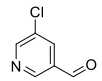
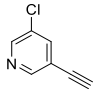
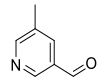
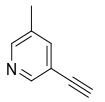
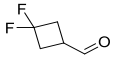
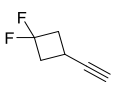
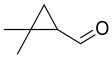
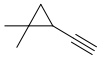
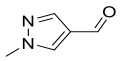
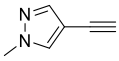
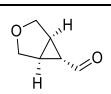
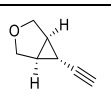
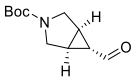
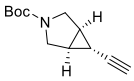
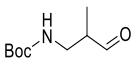
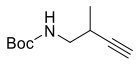
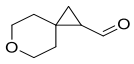
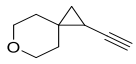
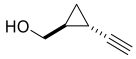
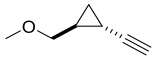
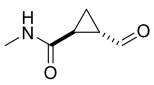
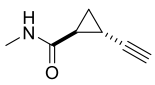
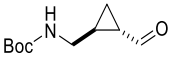
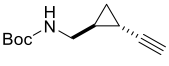
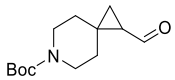
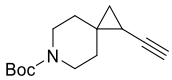
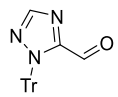
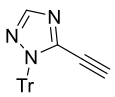


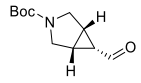
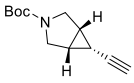
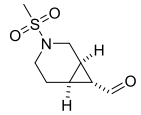
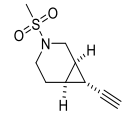
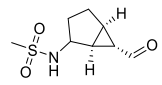
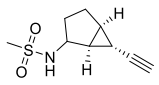
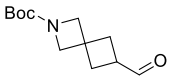
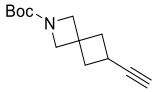
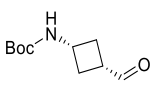
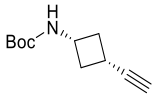
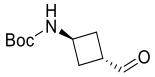
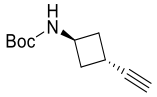
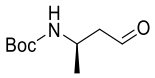
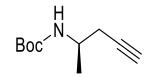
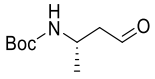
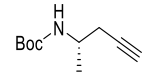
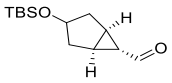
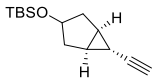
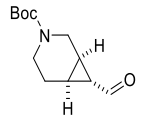
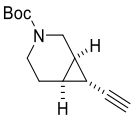
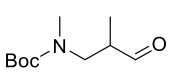
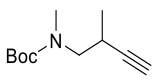
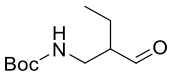
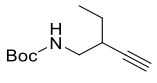
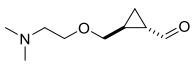
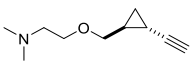
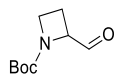
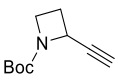
A una solución agitada de 5-metilisoxazol-3-carbaldehído (2 g, 18,0 mmol, 1 eq) en MeOH (20 ml) a 0 °C se le añadió Cs_2CO_3 (11,7 g, 36,0 mmol, 2 eq) seguido de dimetil(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (5,19 g, 27,0 mmol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluido con un gradiente de DCM en PE (0-10 %) para rendir 2,1 g de 3-etinil-5-metilisoxazol como un líquido amarillo pálido.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,09 (s, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,44 (s, 3H)

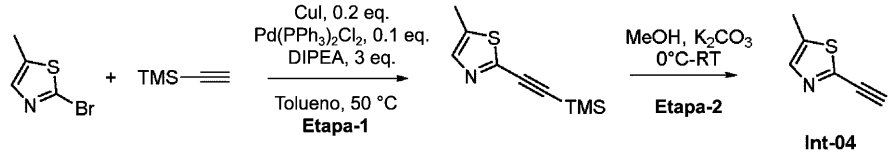
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al **Int-03** (usando reactivos de aldehído apropiados, solvente, base inorgánica (como K_2CO_3, etc.), temperatura de reacción y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica):

Reactivo aldehído	Producto	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ (a menos que se indique de cualquier otra manera) δ ppm
		7,19-7,15 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 3,33 (s, 1H)
		7,37 (s, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,71 (s, 3H)
		7,50 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,02 (s, 1H)
		7,37-7,29 (m, 5H), 2,10 (s, 1H), 1,47-1,42 (m, 2H), 1,14-1,07 (m, 2H)

		8,33 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,20 (s, 1H)
		8,61 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,57 (s, 3H)
		4,01 (t, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,11 (d, 1H), 2,02 (m, 1H)
		7,69-7,66 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 6H), 3,66 (s, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,07-1,03 (m, 9H), 0,88-0,85 (m, 2H), 0,82-0,81 (m, 2H)
		8,59 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 3,26 (s, 1H)
		8,53 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,33 (s, 3H)
		2,98-2,82 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,36-2,32 (m, 1H), 2,05 (s, 1H)
		El crudo se usó como tal en la siguiente etapa
		7,60 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,00 (s, 1H)
		El crudo se usó como tal en la siguiente etapa
		(600 MHz) 3,68 (d, 1 H), 3,59 (d, 1 H), 3,41-3,32 (m, 2 H), 1,90 (d, 1 H), 1,88-1,79 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,13 (d, 1 H)
		4,87 (brs, 1H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,18 (d, 3H)
		El crudo se usó como tal en la siguiente etapa
		El crudo se usó como tal en la siguiente etapa
		(DMSO-d6) 3,28 (dd, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,65 (d, 1 H), 1,27-1,19 (m, 2 H), 0,77 (m, 1H)
		El crudo se usó como tal en la siguiente etapa
		6,94 (brs, 1 H), 2,94-2,75 (m, 2 H), 2,61 (d, 1 H), 1,38 (s, 9 H), 1,24-1,08 (m, 2 H), 0,76-063 (m, 2 H)
		3,67-3,51 (m, 2 H), 3,40 (dt, 1 H), 3,32 (ddd, 1 H), 1,87 (d, 1 H), 1,62 (t, 2 H), 1,53-1,41 (m, 10 H), 1,26-1,16 (m, 2 H), 0,83 (dd, 1 H), 0,66 (t, 1 H)
		7,95 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 9H), 7,14-7,11 (m, 6H), 3,07 (s, 1H)

		3,63 (dd, 2H), 3,52-3,47 (m, 2H), 1,95 (d, 1H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 1H), 1,43 (s, 9H)
		3,77 (d, 1H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,87 (d, 1H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,35-1,32 (m, 1H)
		(DMSO-d6) 7,10 (d, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,65 (d, 1H), 1,83-1,67 (m, 4H), 1,58-1,54 (m, 1H), 1,43-1,41 (m, 1H), 1,02-0,90 (m, 1H)
		(DMSO-d6) 3,82 (brs, 2 H), 3,77 (brs, 2 H), 2,99 (d, 1 H), 2,87 (m, 1 H), 2,48-2,40 (m, 2 H), 2,19-2,10 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H)
		El crudo se usó como tal en la siguiente etapa
		4,70 (brs, 1 H), 4,40 (brs, 1 H), 2,93 (td, 1 H), 2,76-2,55 (m, 1 H), 2,53-2,36 (m, 1 H), 2,26-2,04 (m, 2 H), 2,04-1,83 (m, 1 H), 1,61 (d, 1 H), 1,47-1,35 (m, 9 H)
		4,63 (brs, 1H), 3,84 (brs, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 1H), 2,01 (t, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,23 (d, 3H)
		4,64 (brs, 1H), 3,86 (brs, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,02 (t, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,23 (d, 3H)
		4,23 (t, 1H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 3H), 1,70-1,66 (m, 1H), 1,63-1,58 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H)
		3,92 (d, 1H), 3,48-3,22 (m, 2H), 2,89 (brs, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,85 (d, 1H), 1,79 (brs, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,42-1,38 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 1H)
		3,30-3,19 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,05 (d, 1H), 1,46 (s, 9H),1,15 (d, 3H)
		4,86 (brs, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,10 (d, 1H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,05 (t, 3H)
		3,51-3,41 (m, 2 H), 3,33 (dd, 1H), 3,17 (dd, 1 H), 2,64 (d, 1 H), 2,42 (t, 2 H), 2,17 (s, 6 H), 1,34-1,25 (m, 1 H), 1,24-1,17 (m, 1 H), 0,82-0,76 (m, 1 H), 0,70 (ddd, 1 H)
		(DMSO-d6) 4,70 (ddd, 1 H), 3,83-3,68 (m, 2 H), 3,48 (d, 1 H), 2,48-2,40 (m, 1 H), 2,18-2,01 (m, 1 H), 1,42-1,32 (m, 9 H), 0,92-0,75 (m, 1 H)

Síntesis del **Int-04**: síntesis de 2-etinil-5-metiltiazol (**Int-04**)



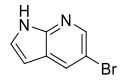
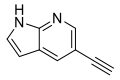
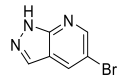
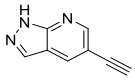
Etapa-1: Una solución agitada de 2-bromo-5-metiltiazol (4 g, 22,47 mmol, 1,0 eq) y DIPEA (11,98 ml, 67,4 mmol, 3,0 eq) en tolueno (40 ml) se desgasificó con Ar durante 10 min. Después, se añadió etiniltrimetilsilano (6,62 g, 67,4 mmol, 3,0 eq), seguido de $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1,6 mg, 2,24 mmol, 0,1 eq) y CuI (0,86 g, 4,49 mmol, 0,2 eq) a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó después a 50 °C en un tubo sellado. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluido con un gradiente de EtOAc en hexano (0-5 %) para rendir 1,0 g de 5-metil-2-((trimetilsilil)etinil)tiazol como un líquido marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,44 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 0,26 (s, 9H)

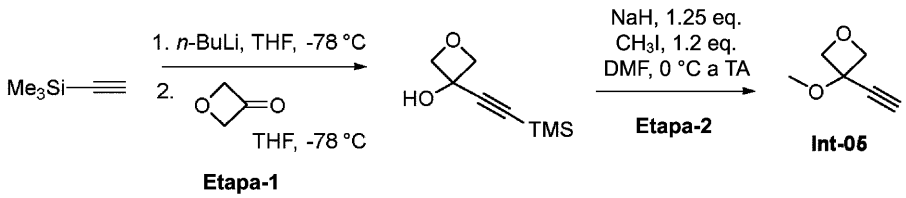
Etapa-2: Una solución agitada de 5-metil-2-((trimetilsilil)etinil)tiazol (1,0 g, 5,12 mmol, 1,0 eq) en MeOH (10 ml) a TA se trató por porciones con K_2CO_3 (1,41 g, 10,24 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó después a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se aplacó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para lograr 500 mg de 2-etinil-5-metiltiazol como un líquido marrón pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,47 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,48 (s, 3H)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al **Int-04** (mediante el uso de los reactivos halogenados, solventes, temperatura de reacción y métodos de purificación apropiados conocidos por el experto en la técnica):

Reactivo de la etapa-1	Producto	Solvente, temperatura de la etapa 1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm
		CH_3CN, 100 °C	10,59 (brs, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 3,12 (s, 1H)
		CH_3CN, 100 °C	11,07 (brs, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 3,17 (s, 1H)

Síntesis del **Int-05**: síntesis de 3-etinil-3-metoxioxetano (**Int-05**)



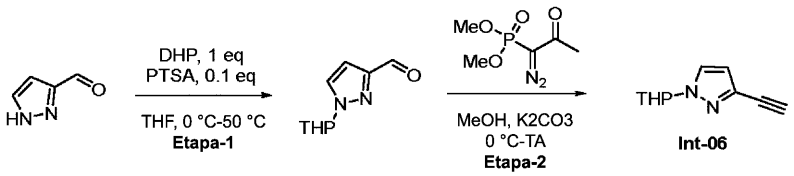
Etapa-1: A una solución agitada de acetileno trimetilsililado (5,14 ml, 36,08 mmol, 1,3 eq) en THF (20 ml) en atmósfera de N_2 y enfriada a -78 °C, se añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 21,7 ml, 34,7 mmol, 1,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min y una solución de oxetano-3-ona (2 g, 27,75 mmol, 1 eq) en THF (5 ml) se añadió después a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para rendir 4,5 g de 3-((trimetilsilil)etinil)oxetano como un sólido amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,84 (d, 2H), 4,70 (d, 2H), 2,54 (s, 1H), 0,21 (s, 9H)

Etapa-2: A una solución agitada de 3-((trimetilsilil)etinil)oxetan-3-ol (4,50 g, 26,4 mmol, 1 eq) en DMF (50 ml), se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 1,32 g, 33,0 mmol, 1,25 eq) a 0 °C. Después de 15 min, se añadió CH_3I (1,97 ml, 31,7 mmol, 1,2 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó después alcanzar TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua helada (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluido con un gradiente de EtOAc en PE (3-5 %). Las fracciones puras combinadas se concentraron después a presión reducida a baja temperatura (20 °C) para rendir 550 mg de 3-etinil-3-metoxioxetano como un líquido amarillo pálido.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,71 (d, 2H), 4,67 (d, 2H), 3,36 (s, 1H), 3,32 (s, 3H)

Síntesis del **Int-06**: síntesis de 3-etinil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (**Int-06**)

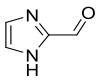
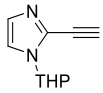
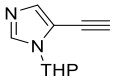
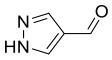
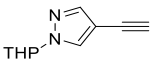


Etapa-1: A una solución agitada de 1H-pirazol-5-carbaldehído (500 mg, 5,2 mmol, 1 eq) en THF (10 ml) a 0 °C, se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (0,41 ml, 5,20 mmol, 1 eq), seguido de PTSA (99 mg, 0,52 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se calentó después a 50 °C. Una vez completada la reacción, (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluido

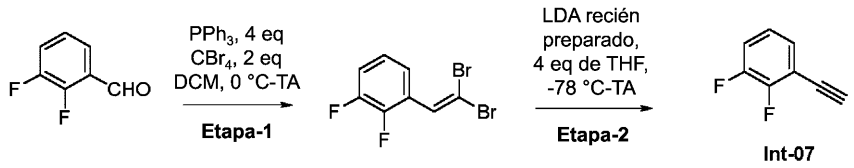
con un gradiente de EtOAc en PE (0-18 %) para rendir 600 mg de 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-carbaldehído como una goma amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa.

Etapa-2: A una solución agitada de 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-carbaldehído (600 mg, 1,04 mmol, 1 eq) en MeOH (5 ml) a 0 °C, se añadió K_2CO_3 (918 mg, 6,66 mmol, 2 eq) seguido de dimetil(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (960 mg, 4,99 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se dejó lentamente hasta alcanzar la TA. Una vez completada la reacción, (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2×100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc en PE (0-30 %) para rendir 500 mg de 3-etinil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol como un sólido blanco. LC-MS (LC-M): r.t. = 0,80 min; m/z 177 $[M+H]^+$

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al **Int-06** (mediante el uso de los reactivos aldehídicos apropiados, solvente, temperatura de reacción y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica).

Reactivo de la etapa-1	Solvente/ácido de la etapa-1	Producto
	THF / PTSA	
	THF / PTSA	
	Tolueno/TFA	

Síntesis del **Int-07**: síntesis de 1-etinil-2,3-difluorobenceno (**Int-07**)



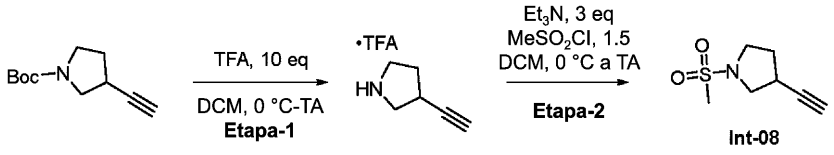
Etapa-1: A una solución agitada de 2,3-difluorobenzaldehído (5 g, 35,2 mmol, 1 eq) en DCM (100 ml) a 0 °C, se añadió PPh_3 (36,9 g, 140,8 mmol, 4 eq) seguido de CBr_4 (23,3 g, 70,4 mmol, 2 eq) en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (2 × 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc en hexano (0-30 %) para rendir 8 g de 1-(2,2-dibromovinil)-2,3-difluorobenceno como un líquido amarillo pálido.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,52-7,47 (m, 2H), 7,19-7,06 (m, 2H)

Etapa-2: A una solución agitada de diisopropilamina (5,67 ml, 40,3 mmol, 4,0 eq) en THF (10 ml) a 0 °C, se añadió n-BuLi (2,5 M en hexano, 16,11 ml, 40,3 mmol, 4,0 eq) gota a gota en atmósfera de N_2. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Esta solución de diisopropilamida de litio (LDA) recién preparada se añadió gota a gota a una solución agitada de 1-(2,2-dibromovinil)-2,3-difluorobenceno (10,1 mmol, 1 eq) en THF (10 ml) a -78 °C. La mezcla de la reacción se dejó después alcanzar TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con éter dietílico para rendir 500 mg de 1-etinil-2,3-difluorobenceno como un líquido marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,25-7,22 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 3,35 (s, 1H)

Síntesis del **Int-08**: síntesis de 3-etinil-1-(metilsulfonil) pirrolidina (**Int-08**)



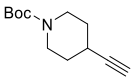
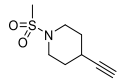
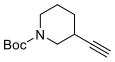
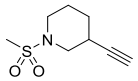
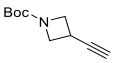
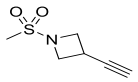
Etapa-1: A una solución agitada de 3-etinilpirrolidina-1-carboxilato de t-butilo (2 g, 10,24 mmol, 1,0 eq) en DCM (25 ml), se añadió TFA (7,84 ml, 102,4 mmol, 10 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó después a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para rendir 1,8 g de la sal cruda de 3-etinilpirrolidina-TFA como un aceite amarillo, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,40 (brs, 2H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,25 (s, 1H), 2,22-2,15 (m, 1H)

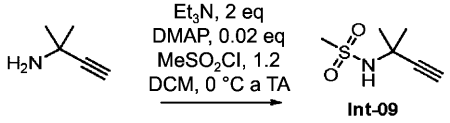
Etapa-2: A una solución agitada de la sal 3-etinilpirrolidina-TFA (1,8 g, 8,61 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 ml), se añadió trietilamina (3,27 ml, 25,8 mmol, 3,0 eq) a 0 °C. Después de 10 min, se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,0 ml, 12,91 mmol, 1,5 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó después alcanzar TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 × 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc en PE (30-35 %) para rendir 650 mg de 3-etinil-1-(metilsulfonil) pirrolidina como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,64-3,60 (m, 1H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,27-2,19 (m, 1H), 2,18 (s, 1H), 2,11-2,05 (m, 1H)

El siguiente compuesto se preparó de manera similar al **Int-08** (mediante el uso de los reactivos alquínicos apropiados, solvente, temperatura de reacción y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica).

Reactivo de la etapa-1	Producto
	
	
	

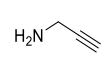
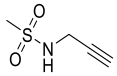
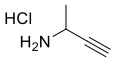
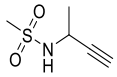
Síntesis del **Int-09**: síntesis de N-(1,1-dimetilprop-2-inil)metanosulfonamida (**Int-09**) CAS = 1279876-13-9)



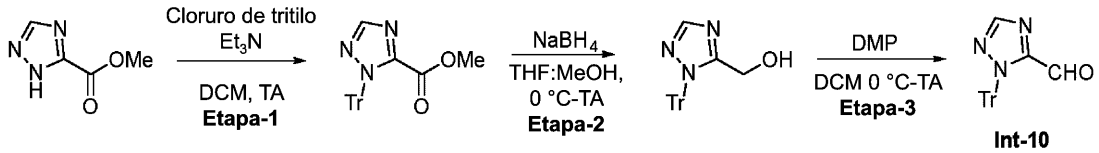
Una mezcla de 1,1-dimetilpropargilamina (0,32 ml, 2,86 mmol, 1 eq), trietilamina (0,796 ml, 5,71 mmol, 2 eq) y DMAP (7 mg, 0,06 mmol, 0,02 eq) en DCM seco (9,5 ml) se trató lentamente gota a gota a 0 °C y en una atmósfera de N_2 con mesilcloruro (0,27 ml, 3,43 mmol, 1,2 eq) y la mezcla resultante se agitó después a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción cruda se diluyó con DCM y se particionó con agua. La capa acuosa se volvió a extraer nuevamente dos veces con DCM. Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto crudo como un aceite incoloro. El aceite recuperado se tomó en un volumen mínimo de EtOAc y se colocó en capas con PE. El sólido obtenido se filtró y se secó para proporcionar 342 mg de N-(1,1-dimetilprop-2-inil)metanosulfonamida como un polvo blanco fino, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,59 (brs, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 2,53 (s, 1 H), 1,66 (s, 6 H).

El siguiente compuesto se preparó de manera similar al **Int-09** (mediante el uso de los reactivos alquínicos apropiados, solvente, temperatura de reacción y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica).

Reactivo de la etapa-1	Producto
	
	

Síntesis del **Int-10**: síntesis de 1-tritil-1H-1,2,4-triazol-5-carbaldehído (**Int-10**)



Etapa-1: A una solución agitada de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 39,4 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 ml), se añadió cloruro de trifenilmetilo (10,94 g, 39,4 mmol, 1 eq) seguido de Et_3N (16,42 ml, 118,2 mmol, 3 eq) gota a gota a 0 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (500 ml) y se

extrajo con DCM (2 × 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (2 x 300 ml) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (0-10 %) para rendir 7,0 g de 1-tritil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo como un sólido blanco.

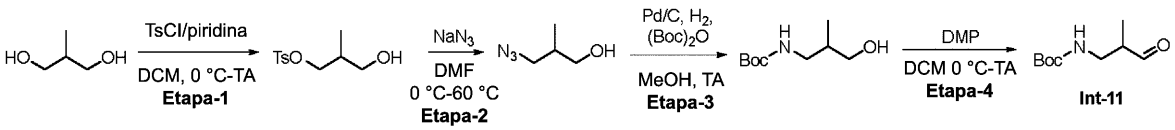
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm. 8,38 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 9H), 7,08-7,06 (m, 6H), 3,84 (s, 3H)

Etapa-2: A una solución agitada de 1-tritil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 13,54 mmol, 1 eq) en THF:MeOH (1:1, 200 ml), se añadió $NaBH_4$ (1,54 g, 40,60 mmol, 3 eq) por porciones a 0 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (25 ml) a 0 °C y se extrajo con DCM (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (2 x 30 ml) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (0-10 %) para rendir 4,0 g de 1-tritil-1H-1,2,4-triazol-5-il) metanol como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm. 7,96 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 9H), 7,15-7,11 (m, 6H), 4,75 (brs, 2H)

Etapa-3: A una solución agitada de (1-tritil-1H-1,2,4-triazol-5-il) metanol (2 g, 5,86 mmol, 1 eq) en DCM (20 ml) a 0 °C, se añadió Dess–Martin peryodinano (3,74 g, 8,79 mmol, 1,5 eq) por porciones. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución saturada de Na_2SO_3 (100 ml), se extrajo con DCM (2 × 100 ml) y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ (100 ml). La capa orgánica se separó y se concentró para obtener 900 mg de 1-tritil-1H-1,2,4-triazol-5-carbaldehído como un sólido blanco. El compuesto crudo se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10,04 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 9H), 7,16-7,09 (m, 6H)

Síntesis del **Int-11**: síntesis de (2-metil-3-oxopropil)carbamato de terc-butilo



Etapa-1: A una solución agitada de 2-metilpropano-1,3-diol (100 g, 1110 mmol, 1 eq) en DCM (1 l), se añadió piridina (43,9 g, 555 mmol, 0,5 eq) seguida de cloruro de 4-toluenosulfonilo (212 g, 1110 mmol, 1 eq) por porciones a 0 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se lavó con 1 N de HCl (200 ml), después con una solución saturada de $NaHCO_3$ (2 ml) y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc en PE (0-20 %) para rendir 80 g de 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-2-metilpropilo. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 7,80 (dd, 2H), 7,35 (dd, 2H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,61-3,49 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,03-1,97 (m, 1H), 0,91 (d, 3H)

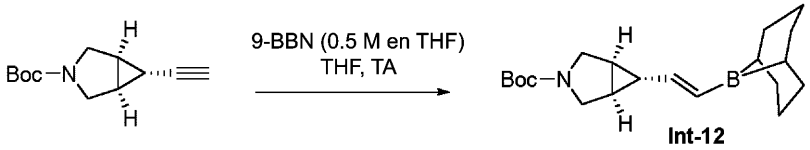
Etapa-2: A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-2-metilpropilo (50 g, 204,6 mmol, 1 eq) en DMF (500 ml) se añadió NaN_3 (66,5 g, 1023,3 mmol, 5 eq) por porciones a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó después a 60 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se agitó durante 5 min, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró para rendir 20 g de 3-azido-2-metilpropan-1-ol como un líquido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 3,61-3,53 (m, 2H), 3,39-3,31 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 2H), 0,98 (d, 3H)

Etapa-3: A una solución agitada de 3-azido-2-metilpropan-1-ol (18 g, 156,4 mmol, 1 eq) en MeOH (200 ml) se adicionaron 10 % de Pd/C (800 mg) y Boc_2O (51,2 g, 234,6 mmol, 1,5 eq) a TA en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción resultante se agitó después

a TA en una atmósfera de hidrógeno proveniente de un globo. Una vez completada la reacción (monitorización por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se lavó con MeOH (20 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc en PE (30-35 %) para rendir 12 g de (3-hidroxi-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo como un líquido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 4,84 (brs, 1H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,36-3,25 (m, 3H), 3,07-3,00 (m, 1H), 1,77-1,75 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,88 (d, 3H).

Etapa-4: Una solución de (3-hidroxi-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo (10 g, 48,93 mmol, 1 eq) en DCM (100 ml) se trató por porciones con peryodinano de Dess-Martin (31,1 g, 73,4 mmol, 1,5 eq) a 0 °C y se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó después a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó adicionalmente con DCM (500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc en PE (4-6 %) para rendir 6 g de (2-metil-3-oxopropil)carbamato de terc-butilo como un líquido incoloro. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 9,68 (s, 1H), 4,86 (brs,1H), 3,37-3,26 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,24 (d, 3H)

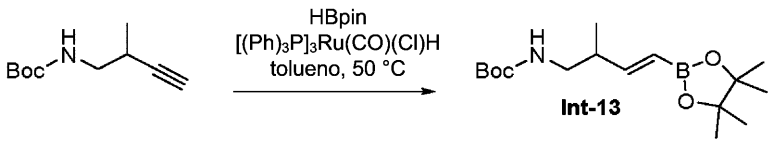
Síntesis del **Int-12**: síntesis de (1S,5R,6S)-6-[(E)-2-[4-benciloxi-2-fluoro-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)fenil]vinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo



Int-12

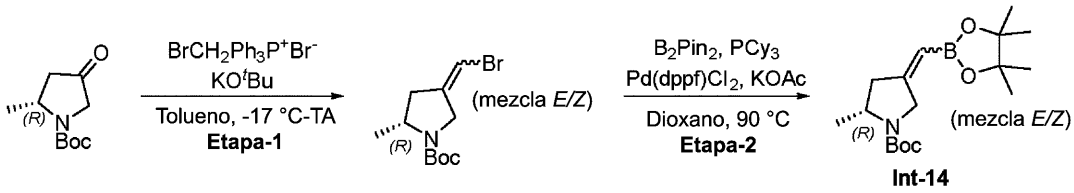
A una mezcla agitada de (1S,5R,6S)-6-etinil-3-azabiciclo[3,1.0]hexano-3-carboxilato (300 mg, 1,45 mmol) de terc-butilo en THF seco (2,9 ml) se añadió lentamente gota a gota en atmósfera inerte 0,5 M de una solución de 9-borabiciclo[3.3.1]nonano en THF (2,9 ml, 1,45 mmol, 1 eq) y la mezcla de reacción se dejó agitar además a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se usó como tal en la siguiente etapa como 0,25 M de una solución de (1S,5R,6S)-6-[(E)-2-(9-borabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)vinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo en THF.

Síntesis del **Int-13**: síntesis de (2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*E*)-terc-butilo (**Int-13**)



A una solución agitada de (2-metilbut-3-in-1-il)carbamato de terc-butilo (2,5 g, 13,64 mmol, 1 eq) en tolueno (20 ml) se añadió pinacolborano (8,73 ml, 68,2 mmol, 5 eq) y carbonilclorohidruro tris(trifenilfosfina)rutenio (II) (1299 mg, 1,36 mmol, 0,1 eq) a TA. La mezcla de reacción resultante se desgasificó, se colocó en una atmósfera de N_2 y después se agitó a 50 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc en PE (4-8 %), para rendir 2,30 g de (2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*E*)-terc-butilo como un líquido amarillo pálido. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 6,47 (dd, 1H), 5,47 (dd, 1H), 4,54 (brs, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,42-2,38 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,25 (s, 12H), 1,02 (d, 3H)

Síntesis del **Int-14**: síntesis de (R)-2-metil-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metileno)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (mezcla *E/Z*)



Etapa-1: Una solución agitada de (bromometil)trifenilfosfonio bromuro (3,50 g, 8,03 mmol, 8,0 eq) en tolueno (20 ml), se enfrió a -17 °C, se trató gota a gota con KOtBu (1 M de solución en THF, 8,03 ml, 8,03 mmol, 8,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó después a TA durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a -17 °C, se trató gota a gota con una solución de (*R*)-2-metil-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 1,00 mmol, 1,0 eq) en tolueno (10 ml), se agitó durante 1,5 h a -17 °C y después se dejó agitar a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH_4Cl. El medio se filtró a través de un lecho de celite, el filtrado se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Similarmente, se realizaron cuatro lotes adicionales a la misma escala (4 × 0,20 g) siguiendo el mismo procedimiento. Todos los compuestos crudos se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc en PE (4-5 %), para rendir 0,50 g de (*R*)-4-(bromometileno)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (como una mezcla *E/Z*) como un líquido amarillo pálido.

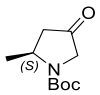
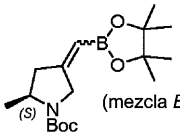
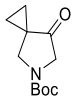
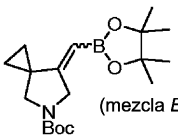
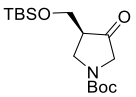
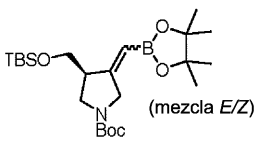
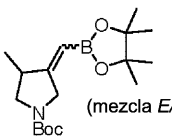
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 6,12-6,00 (m, 1H), 4,23-3,88 (m, 3H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,40-2,19 (m, 1H), 1,50-1,46 (m, 9H), 1,17-1,14 (m, 3H)

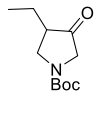
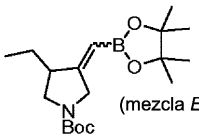
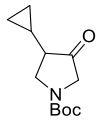
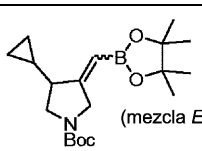
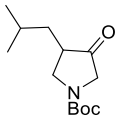
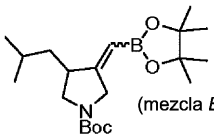
Etapa-2: Una solución agitada de (*R*)-4-(bromometileno)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (como una mezcla *E/Z*) (500 mg, 1,81 mmol, 1 eq), bis(pinacolato)diborano (1,15 g,

4,53 mmol, 2,5 eq) y KOAc (444 mg, 4,53 mmol, 2,5 eq) en dioxano (30 ml) se desgasificó con Ar durante 10 min. Posteriormente, se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (74 mg, 0,091 mmol, 0,05 eq) y PCy_3 (51 mg, 0,181 mmol, 0,1 eq) a TA, la mezcla se desgasificó además con Ar durante 5 min y se agitó a 90 °C. Una vez completada la reacción (monitorización por TLC), la mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se lavó con EtOAc (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc en PE (3-5 %) para rendir 700 mg de (*R*)-2-metil-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metileno)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (como una mezcla *E/Z*) como una masa gomosa amarillo pálido.

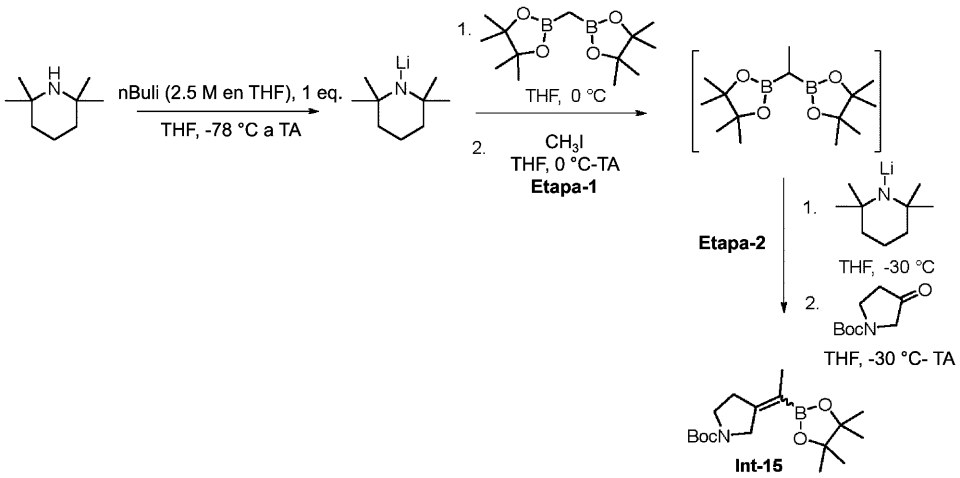
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 5,34-5,30 (m, 1H), 4,19-3,94 (m, 3H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,68-2,21 (m, 1H), 1,51-1,46 (m, 9H), 1,26-1,24 (m, 12H), 1,18-1,10 (m, 3H)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al **Int-14** (mediante el uso de los reactivos cetónicos apropiados, solvente, temperatura de reacción y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica).

Reactivo de la etapa-1	Producto	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm
	 (mezcla *E/Z*)	5,34-5,30 (m, 1H), 4,19-3,94 (m, 3H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,68-2,21 (m, 1H), 1,51-1,46 (m, 9H), 1,26-1,24 (m, 12H), 1,18-1,10 (m, 3H)
	 (mezcla *E/Z*)	4,68 (t, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,26 (s, 12H), 0,96-0,91 (m, 4H)
	 (mezcla *E/Z*)	5,36-5,32 (m, 1H), 4,23-3,80 (m, 3H), 3,48-3,34 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,26 (s, 12H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H)
	 (mezcla *E/Z*)	4,96-4,94 (m, 1H), 4,06-3,91 (m, 2H), 3,77-3,69 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,72 (brs, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,26 (s, 12H), 1,14 (d, 3H)

	 (mezcla *E/Z*)	5,30-5,27 (m, 1H), 4,25-3,80 (m, 2H), 3,70-3,40 (m, 1H), 3,20-3,04 (m, 1H), 2,60 (brs, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,40-1,30 (m, 1H), 1,26 (s, 12H), 0,93 (t, 3H)
	 (mezcla *E/Z*)	5,62 (m, 1H), 4,23-4,10 (m, 2H), 4,09-3,60 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,26 (s, 12H), 0,72-0,62 (m, 2H), 0,58-0,41 (m, 2H), 0,28-0,19 (m, 1H)
	 (mezcla *E/Z*)	5,28-5,27 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 1H), 2,99 (brs, 1H), 2,73 (brs, 1H), 1,69-1,52 (m, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,24 (s, 12H), 0,96-0,89 (m, 6H)

Síntesis del **Int-15**: síntesis de 3-(1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) etiliden) pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (mezcla *E/Z*)

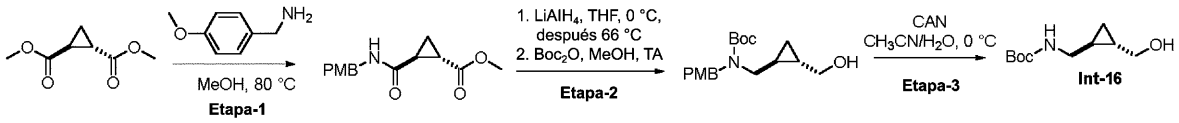


Etapa-1: Una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (4,00 g, 28,37 mmol, 1 eq) en THF (80 ml), a -78 °C, se trató con n-BuLi (2,5 M de solución en hexano, 13,62 ml, 34,04 mmol, 1,2 eq) y después se dejó a temperatura ambiente durante 30 min. El medio de reacción, a 0 °C, se trató después con una solución de bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metano (8,0 g, 28,37 mmol, 1 eq) en THF (50 ml) y se agitó durante 10 min. Después, yodometano (1,77 ml, 28,37 mmol, 1 eq) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se dejó a TA y se agitó durante 1 h, usándose después como tal en la siguiente etapa.

Etapa-2: Una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (4,41 g, 31,21 mmol, 1 eq) en THF (50 ml) se enfrió a -78 °C, se trató con n-BuLi (2,5 M de solución en hexano, 13,00 ml, 34,04 mmol, 1,2 eq) y se dejó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a -30 °C, se trató con la mezcla de reacción anterior de la etapa 1 (es decir, 2,2'-(etano-1,1-diil) bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) crudo), se agitó durante 30 minutos y después se trató con una solución de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,26 g, 28,37 mmol, 1 eq) en THF (30 ml), manteniéndose a -30 °C. La mezcla de reacción se dejó después a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución de NH_4Cl. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El material crudo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc en éter (6-7 %) para rendir 1,3 g de 3-(1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) etiliden) pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (como una mezcla *E/Z*) como un residuo gomoso blanquecino.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 4,21-3,94 (m, 2H), 3,47 (brs, 2H), 2,85-2,56 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,23 (s, 12H)

Síntesis del **Int-16**: síntesis del *N*-[[*rel*-(1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil]metil]carbamato de *terc*-butilo



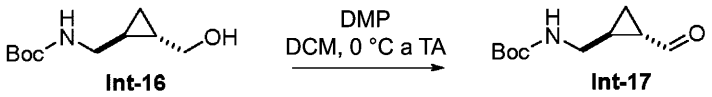
Etapa-1: Una mezcla de trans-1,2-ciclopropanodicarboxilato (2,88 g, 17,45 mmol, 1 eq) de dimetilo y (4-metoxifenil)metanamina (4,18 g, 29,85 mmol, 1,7 eq) en MeOH (10 ml) se agitó a 80 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de Et_2O en DCM (10-100 %) para rendir 2,21 g de rel-(1*S*,2*S*)-2-[(4-metoxifenil)metilcarbamoil]ciclopropanocarboxilato de metilo (2,21 g, 48 %) como un sólido blanco.

Etapa-2: Una solución de *rel*-(1*S*,2*S*)-2-[(4-metoxifenil)metilcarbamoil]ciclopropano carboxilato de metilo (735 mg, 2,79 mmol) en THF (12 ml) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con 2,4 M de una solución de LiAlH4 en THF (3,5 ml, 8,40 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después a 66 °C. En total se ejecutaron 3 lotes siguiendo las mismas condiciones y cantidades. Una vez completada la reacción (monitorización por TLC), la mezcla de reacción de los tres viales se enfrió y se diluyó con 100 ml de THF. La mezcla de reacción se inactivó después mediante la adición de $NaSO_4.1OH_2O$ (33 g), se agitó durante la noche a TA y después se filtró. El filtrado se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (25 ml) y se añadió Boc_2O (2,10 g, 9,21 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de DCM en Et_2O (10-100 %), para rendir 2,38 g de N-[(4-metoxifenil)metil]-*N*-[[*rel*-(1*S*,2*S*)-2- (hidroximetil) ciclopropil] metil]carbamato de *terc*-butilo como un residuo oleoso. LC-MS (LC-N): r.t. = 1,44 min; m/z 344 $[M+H+Na]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm. 7,15 (d, 2 H), 6,89 (d, 2 H), 4,48-4,31 (m, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,20 (brs, 2 H), 3,13-3,02 (m, 1 H), 1,41 (brs, 9 H), 0,90-0,67 (m, 2 H), 0,33- 0,22 (m, 2 H)

Etapa-3: Una solución de *N*-[(4-metoxifenil)metil]-*N*-[[*rel*-(1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil]metil]carbamato (2,36 g, 7,35 mmol) en MeCN (70 ml), se enfrió a 0 °C,

se trató gota a gota con una solución de nitrato de cerio (IV) amónico (12,33 g, 22,04 mmol, 3 eq) en H_2O (34 ml). Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de Et_2O en DCM (10-100 %) para rendir 1,35 g de *N*-[[*rel*-(1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil) ciclopropil] metil]carbamato de *terc*-butilo como un residuo oleoso. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm. 6,80 (brs, 1 H), 4,39 (t, 1 H), 3,22 (t, 2 H), 2,88-2,73 (m, 2 H), 1,43-1,32 (m, 8 H), 0,83-0,67 (m, 2 H), 0,34-0,23 (m, 2 H)

Síntesis del **Int-17**: síntesis de N-[[rel-(1*S*,2*S*)-2-formilciclopropil]metil]carbamato de terc-butilo

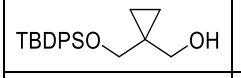
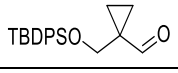
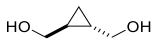
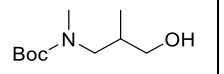
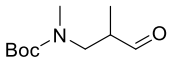
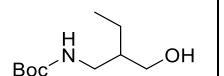
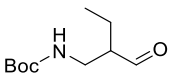
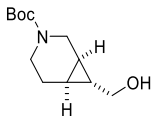
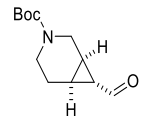
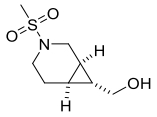
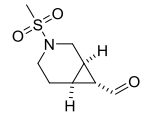
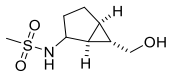
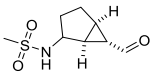
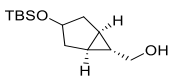
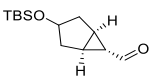
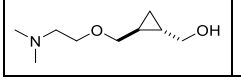
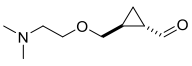


Int-16 **Int-17**

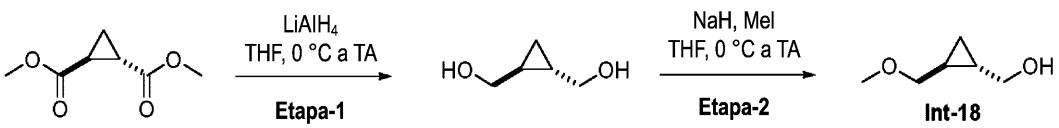
Una solución de *N*-[[rel-(1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil] metil]carbamato de *terc*-butilo (1,35 g, 6,55 mmol) en DCM (50,0 ml), se enfrió a 0 °C, se trató por porciones con peryodinano de Dess-Martin (3,22 g, 7,20 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y después se dejó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución ac. saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó después con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc en heptano (10-100 %) para rendir 1,23 g de *N*-[[rel-(1*S*,2*S*)-2-formilciclopropil]metil]carbamato de *terc*-butilo como un residuo oleoso.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm. 8,86 (d, 1 H), 7,00 (brs, 1 H), 3,03 (dt, 1 H), 2,93-2,76 (m, 1 H), 1,74-1,66 (m, 1 H), 1,66-1,58 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H), 1,21 (dt, 1 H), 1,00 (ddd, 1 H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al **Int-17** (mediante el uso del reactivo de alcohol de partida apropiado, solvente, temperatura de reacción y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica).

Reactivo de alcohol	Producto	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm
		9,11 (s, 1H), 7,65-7,64 (m, 5H), 7,45-7,36 (m, 5H), 3,95 (s, 2H), 1,14 (t, 2H), 1,10 (t, 2H), 1,06 (s, 9H)
		8,88 (d, 1 H), 4,72 (t, 1 H), 3,53-3,43 (m, 1 H), 3,33-3,25 (m, 1 H), 1,77-1,64 (m, 2 H), 1,29-1,17 (m, 1 H), 1,03 (td, 1 H)
		8,89 (d, 1 H), 3,41-3,33 (m, 2 H), 3,25-3,19 (m, 4 H), 1,80-1,69 (m, 2 H), 1,27 (dt, 1 H), 1,04 (ddd, 1 H)
		3,74 (brs, 1H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,34-3,32 (m, 1H), 2,94-2,93 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,82 (brs, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,96 (d, 3H)
		9,69 (d, 1H), 4,83 (brs, 1H), 3,38-3,28 (m, 2H), 2,47-2,46 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 1H), 1,54-1,52 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,01 (t, 3H)
		9,28 (s, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,54-3,49 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,91-1,76 (m, 4H), 1,45 (s, 9H)
		9,47 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,42-3,31 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 2H), 2,05-1,88 (m, 3H)
		9,20 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,33-2,30 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 3H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,12-1,06 (m, 1H)
		9,22 (d, 1H), 4,30 (t, 1H), 2,34-2,31 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 1,85-1,81 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,02 (s, 6H)
		(DMSO-d6): 8,88 (d, 1 H), 3,46 (t, 2 H), 3,42 (dd, 1 H), 3,28 (dd, 1 H), 2,38 (t, 2 H), 2,14 (s, 6 H), 1,80-1,68 (m, 2 H), 1,27 (dt, 1 H), 1,04 (ddd, 1 H)

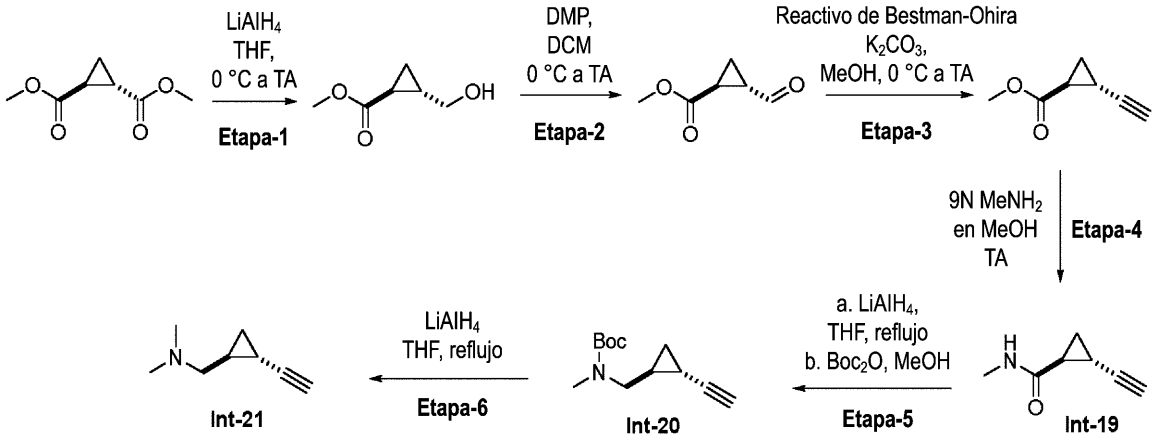
Síntesis del **Int-18**: síntesis de [*rel*-(1*S*,2*S*)-2-(metoximetil)ciclopropil]metanol



Etapa-1: Una solución de *rel*-(1*S*,2*S*)-ciclopropano-1,2-dicarboxilato de dimetilo (3,12 g, 18,94 mmol, 1 eq) en THF (35 ml) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota durante 10 minutos con una solución 2,4 M de $LiAlH_4$ en THF (11,0 ml, 26,40 mmol, 1,4). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se dejó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla se diluyó con 100 ml de THF y se inactivó mediante la adición de Na_2SO_4,$1OH_2O$ de sodio (30,82 g, 94,69 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó durante 2 horas a TA, se filtraron los sólidos y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en EtOAc (1-8 %) para rendir 1,86 g de [*rel*-(1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil]metanol como un residuo oleoso amarillento. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm. 4,38 (t, 2 H), 3,29 (dt, 2 H), 3,20 (dt, 2 H), 0,85-0,73 (m, 2 H), 0,29 (t, 2 H).

Etapa-2: A una solución de [*rel*-(1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil]metanol (0,93 g, 9,11 mmol, 1 eq) en THF (9 ml) se enfrió en un baño de hielo, se añadió NaH (60 % p/p en aceite mineral, 437 mg, 10,93 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min después se trató gota a gota con CH_3I (1,1 ml, 18,21 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se dejó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó después con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron los sólidos y el filtrado se concentró (precaución: compuesto volátil). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de Et_2O en pentano (50-100 %) para rendir 487 mg de [*rel*-(1*S*,2*S*)-2-(metoximetil)ciclopropil]metanol como un residuo oleoso. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm. 4,45 (t, 1 H), 3,26 (t, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 3,17 (dd, 2 H), 0,90-0,77 (m, 2 H), 0,40-0,34 (m, 1 H), 0,33-0,27 (m, 1 H).

Síntesis del **Int-19** *rel*-(1*S*,2*S*)-2-etinil-N-metil-ciclopropanocarboxamida, **Int-20** *rel*-(*N*-metil-*N*-[[(1*S*,2*S*)-2-etinilciclopropil]metil]carbamato de *terc*-butilo) e **Int-21** *rel*-(*N*,*N*-dimetil-1-[(1*S*,2*S*)-2-etinilciclopropil]metanamina):



Etapa-1: Una solución de *rel*-(1*S*,2*S*)-ciclopropano-1,2-dicarboxilato de dimetilo (3,17 g, 19,42 mmol, 1 eq) en THF (12 ml), se enfrió en un baño de hielo, se trató gota a gota durante 10 minutos con 2,4 M de una solución de $LiAlH_4$ en THF (4,0 ml, 9,71 mmol, 0,5 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se dejó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla se diluyó con 100 ml de THF y se inactivó mediante la adición de Na_2SO_4,$10H_2O$ (31,60 g, 97,09 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó durante 2 horas a TA, se filtraron los sólidos y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en EtOAc (1-8 %) para rendir 1,39 g de *rel*-(1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de metilo como un residuo oleoso amarillento. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm. 4,67 (t, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,45 (dt, 1 H), 3,24 (dt, 1 H), 1,55 (dt, 1 H), 1,51-1,42 (m, 1 H), 0,98 (dt, 1 H), 0,87 (ddd, 1 H)

Etapa-2: Una solución de *rel*-(1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de metilo (1,23 g, 9,41 mmol, 1 eq) en DCM (50 ml), se enfrió a 0 °C, se trató por porciones con

peryodinano de Dess-Martin (4,62 g, 10,35 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y después se dejó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se filtró sobre celite. El filtrado se lavó con 1 M de una solución ac. de Na_2CO_3 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc en heptano (7-75 %) para rendir 0,72 g de *rel*-(1*S*,2*S*)-2-formilciclopropanocarboxilato de metilo como un residuo oleoso. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm. 9,01 (d, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 2,36 (td, 1 H), 2,21 (dtd, 1 H), 1,59-1,54 (m, 1 H), 1,48 (ddd, 1 H).

Etapa-3: A una solución agitada de *rel*-(1*S*,2*S*)-2-formilciclopropanocarboxilato de metilo (703 mg, 5,49 mmol, 1 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (0,953 ml, 6,22 mmol, 1,13 eq) en MeOH (20 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió K_2CO_3 (1,53 g, 11,04 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), los sólidos se filtraron, el filtrado se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con n-pentano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron los sólidos y el filtrado se concentró (precaución: compuesto volátil). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de Et_2O en pentano (5-60 %) para rendir 591 mg de *rel*-(1*S*,2*S*)-2-etinilciclopropanocarboxilato de metilo como un residuo oleoso incoloro. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm. 3,63 (s, 3 H), 2,89 (d, 1 H), 1,95 (ddd, 1 H), 1,84-1,77 (m, 1 H), 1,30-1,19 (m, 2 H).

Etapa-4: Una solución de *rel*-(1*S*,2*S*)-2-etinilciclopropanocarboxilato de metilo (271 mg, 2,18 mmol, 1 eq) y 9 M de una solución metanólica de metilamina (10,0 ml, 20,00 mmol, 9,2 eq) se agitó a TA durante 24 horas y después se concentró a presión reducida para proporcionar 196 mg de *rel*-(1*S*,2*S*)-2-etinil-*N*-metil-ciclopropanocarboxamida cruda como un sólido marrón,

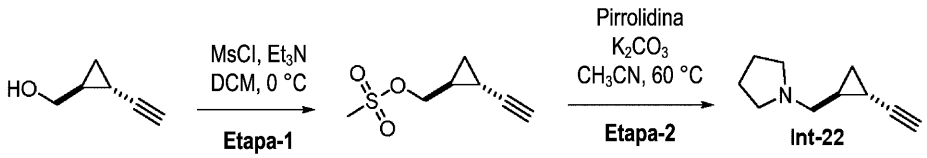
que se usó como tal en la siguiente etapa. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm. 8,18 (m, 1 H), 2,76 (d, 1 H), 2,60 (d, 3 H), 1,84 (ddd, 1 H), 1,59-1,52 (m, 1 H), 1,10 (m, 1 H), 0,98 (m, 1 H).

Etapa-5: Una solución de *rel*-(1*S*,2*S*)-2-etinil-*N*-metil-ciclopropanocarboxamida (190 mg, 1,54 mmol, 1 eq) en THF (8 ml) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con 2,4 M de una solución de $LiAlH_4$ en THF (1,0 ml, 2,40 mmol, 1,55 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se agitó a 66 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla se enfrió a TA, se diluyó con 30 ml de THF y se inactivó mediante la adición de $Na_2SO_4,10H_2O$ de sodio (7,00 g, 21,51 mmol, 14 eq). La mezcla se agitó toda la noche a TA y los sólidos se filtraron. El filtrado se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se resuspendió en MeOH (5 ml), se trató con Boc_2O (370 mg, 1,70 mmol, 1,1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de Et_2O en n-pentano (5-100 %) para rendir 212 mg de *N*-metil-*N*-[[(1*S*,2*S*)-2-etinilciclopropil]metil]carbamato de *rel-terc*-butilo como un residuo oleoso. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm. 3,12 (dd, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,82 (s, 3 H), 2,65 (s, 1 H), 1,40 (s, 9 H), 1,31-1,18 (m, 2 H), 0,83-0,76 (m, 1 H), 0,72 (td, 1 H).

Etapa-6: Una solución de *N*-metil-*N*-[[(1*S*,2*S*)-2-etinilciclopropil]metil]carbamato *rel-terc*-butilo (270 mg, 1,29 mmol) en THF (8 ml) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con 2,4 M de una solución de $LiAlH_4$ en THF (1,5 ml, 3,60 mmol, 2,8 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se agitó a 66 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla se enfrió a TA, se diluyó con 30 ml de THF y se inactivó mediante la adición de $Na_2SO_4,10H_2O$ de sodio (5,85 g, 17,99 mmol, 14 eq). La mezcla se agitó toda la noche a TA y los sólidos se filtraron. El filtrado se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en

DCM (2-16 %) para rendir 101 mg de *rel*-*N*,*N*-dimetil-1-[(1*S*,2*S*)-2-etinilciclopropil]metanamina como un residuo oleoso. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm. 2,62 (d, 1 H), 2,23 (dd, 1 H), 2,16 (s, 6 H), 2,00 (dd, 1 H), 1,12-1,04 (m, 2 H), 0,83-0,76 (m, 1 H), 0,64-0,57 (m, 1 H).

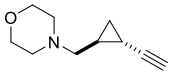
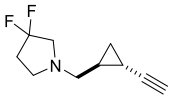
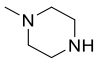
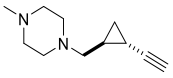
Síntesis del **Int-22** *rel*-1-(((1*S*,2*S*)-2-etinilciclopropil)metil)pirrolidina:



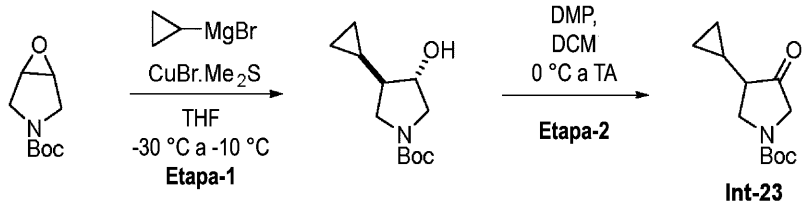
Etapa-1: A una solución de *rel*-(1*S*,2*S*)-2-etinilciclopropil]metanol (440 mg, 4,58 mmol, 1 eq) en DCM (12 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió secuencialmente Et_3N (0,96 ml, 6,87 mmol, 1,5 eq) y cloruro de mesilo (0,375 ml, 4,81 mmol, 1,05 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se diluyó en DCM. La mezcla se lavó con 1 N de una solución de Na_2CO_3 ac., se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar 708 mg de metanosulfonato de *rel*-(1*S*,2*S*)-2-etinilciclopropil]metil como un residuo oleoso, que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa-2: Una mezcla de metanosulfonato de *rel*-(1*S*,2*S*)-2-etinilciclopropil]metil (236 mg, 1,35 mmol), pirrolidina (0,337 ml, 4,06 mmol, 3 eq) y K_2CO_3 (187 mg, 1,35 mmol, 1 eq) en CH_3CN (8 ml) se agitó a 60 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla se enfrió a TA y se particionó entre DCM y agua. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de 3 N de una solución metanólica de NH_3 en DCM (1-8 %) para rendir 175 mg de *rel*-1-(((1*S*,2*S*)-2-etinilciclopropil)metil)pirrolidina como un residuo oleoso. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 2,62-2,49 (m, 4 H), 2,44 (dd, 1 H), 2,26 (dd, 1 H), 1,86-1,75 (m, 5 H), 1,38-1,27 (m, 1 H), 1,10-1,03 (m, 1 H), 0,97-0,89 (m, 1 H), 0,66 (ddd, 1 H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al **Int-22** (mediante el uso de los reactivos apropiados, solvente, temperatura de reacción y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica):

Reactivo de la etapa-2	Solvente, base y temperatura de la etapa-2	Producto de la etapa-2	^{1}H NMR (400 MHz) δ ppm
	CH_3CN, K_2CO_3, 50 °C		DMSO-d6, δ ppm: 3,57 (t, 4 H), 2,63 (d, 1 H), 2,39 (q, 4 H), 2,31 (dd, 1 H), 2,08 (dd, 1 H), 1,15-1,08 (m, 2 H), 0,83-0,77 (m, 1 H), 0,66-0,58 (m, 1 H)
	CH_3CN, K_2CO_3, 85 °C		ND
	CH_3CN, K_2CO_3, 60 °C		$CDCl_3$, δ ppm: 2,85-2,36 (m, 8 H), 2,39 (dd, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,20 (dd, 1 H), 1,80 (d, 1 H), 1,31-1,21 (m, 1 H), 1,08-1,00 (m, 1 H), 0,97-0,99 (m, 1 H), 0,64 (ddd, 1 H)

Síntesis del **Int-23**: síntesis de -3-ciclopropil-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Etapa-1: A una solución agitada de 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g, 27,00 mmol, 1,0 eq) en THF (200 ml), se enfrió a -30 °C, se añadió $CuBr{\cdot}Me_2S$ (1,11 g, 5,40 mmol, 0,2 eq). Después, 0,5 M de una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio en THF (205 ml, 102,5 mmol, 3,8 eq) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -30 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a -10 °C y se agitó a esta temperatura. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla se inactivó con una solución de NH_4Cl ac. sat. (100 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas

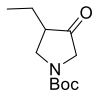
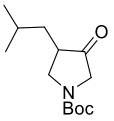
orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc en PE (25-35 %) para rendir 6,0 g de -3-ciclopropil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un residuo gomoso amarillo pálido.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 4,24-4,19 (m, 1H), 3,70-3,54 (m, 2H), 3,31-3,17 (m, 2H), 1,80 (s, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,47-1,43 (m, 1H), 0,63-0,46 (m, 3H), 0,29-0,26 (m, 1H), 0,16-0,12 (m, 1H).

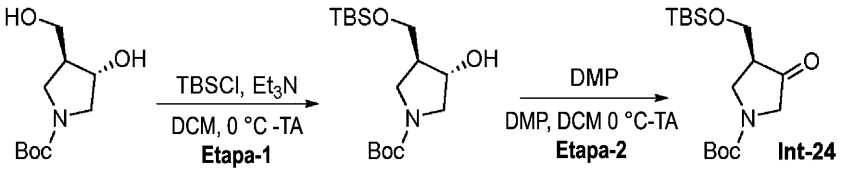
Etapa-2: A una solución agitada de -3-ciclopropil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,0 g, 26,40 mmol, 1,0 eq) en DCM (90 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (16,80 g, 39,60 mmol, 1,5 eq) por porciones a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó después a TA. Una vez completada la reacción (monitorización por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se lavó con DCM (100 ml). El filtrado se lavó con una solución de $NaHCO_3$ ac. sat. (2x150 ml) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc en PE (15-25 %) para rendir 5 g de -3-ciclopropil-4-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un residuo oleoso amarillo pálido. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 3,95-3,72 (m, 3H), 3,41-3,37 (m, 1H), 2,13-2,11 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,92-0,86 (m, 1H), 0,66-0,64 (m, 1H), 0,53-0,48 (m, 1H), 0,42-0,38 (m, 1H), 0,24-0,21 (m, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al **Int-23** (mediante el uso de los reactivos apropiados, solvente, temperatura de reacción y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica):

Reactivos de la etapa-1	Producto	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm

CuI, EtMgBr		4,05 (brs, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,32-3,27 (m, 1H), 2,52-2,49 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,47-1,43 (m, 1H), 0,98 (t, 3H)
CuBr.Me_2S, ^{i}BuMgCl		4,05 (brs, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,24-3,19 (m, 1H), 2,61-2,59 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,30-1,23 (m, 1H), 0,94-0,88 (m, 6H)

Síntesis del **Int-24**: síntesis de (*S*)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.



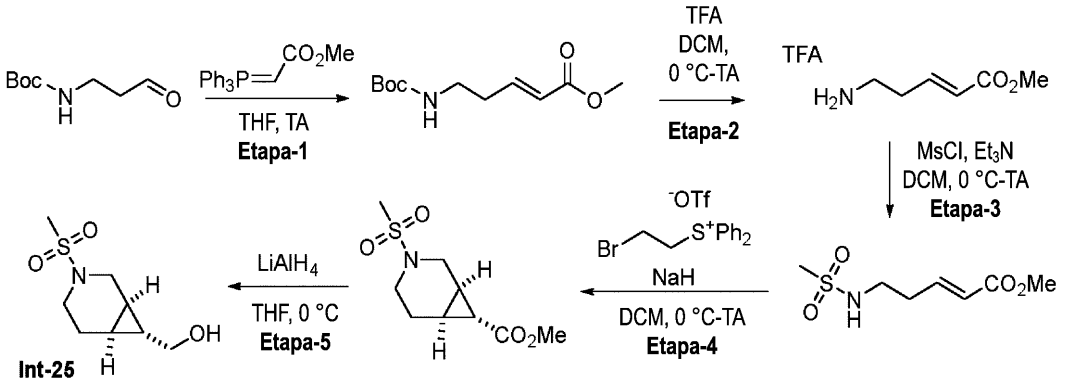
Etapa-1: A una solución agitada de (3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 9,21 mmol, 1,0 eq) y Et_3N (5,12 ml, 36,82 mmol, 4,0 eq) en DCM (30 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió clorodimetilsilano de terc-butilo (2,78 g, 18,41 mmol, 2,0 eq). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna eluido con un gradiente de EtOAc (10-20 %) en PE para proporcionar 2,1 g de (3*S*,4*S*)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS (LC-W): r.t. = 2,53 min; m/z= 332 $[M^+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 4,21 (brs, 1H), 4,49-3,76 (m, 4H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Etapa-2: A una solución agitada de (3*S*,4*S*)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 g, 6,33 mmol, 1,0 eq) en DCM (30 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió peryodinano de Dess-Martin (6,72 g, 15,84 mmol, 2,5 eq) por porciones.

Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con una solución de $NaHCO_3$ sat. ac. y se extrajo con DCM (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc (5-10 %) en PE para proporcionar 1,8 g de (*S*)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 4,01-3,94 (m, 2H), 3,84-3,66 (m, 4H), 2,69-2,65 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), 0,02 (s, 3H).

Síntesis de **Int-25**: síntesis de *rel*-((1*R*,6*S*,7*R*)-3-(metilsulfonil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-7-il)metanol.



Etapa-1: A una solución agitada de (3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo (10 g, 57,7 mmol, 1,0 eq) en THF (150 ml) se añadió (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (23,17 g, 69,3 mmol, 1,2 eq), y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de

EtOAc (15-20 %) en PE para rendir 7,0 g de (*E*)-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pent-2-enoato de metilo como una goma amarillo pálido. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,90 (dt, 1H), 5,89 (dt, 1H), 4,58 (brs, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,27 (q, 2H), 2,41 (q, 2H), 1,44 (s, 9H).

Etapa-2: A una solución de (*E*)-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pent-2-enoato de metilo (4,0 g, 17,45 mmol, 1,0 eq) en DCM (60 ml) se añadió ácido trifluoroacético (13,35 ml, 174,46 mmol, 10,0 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó después agitando a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con PE. El material sólido se recolectó mediante filtración y se secó para proporcionar 4,30 g de (*E*)-5-aminopent-2-enoato 2,2,2-trifluoroacetato de metilo. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,83 (dt, 1H), 6,01 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,25 (brs, 2H), 2,65 (q, 2H).

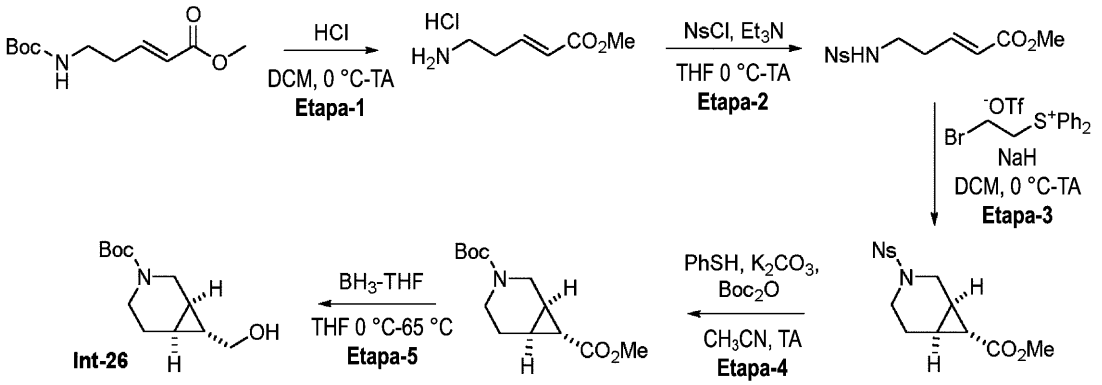
Etapa-3: Una solución agitada de (*E*)-5-aminopent-2-enoato 2,2,2-trifluoroacetato de metilo (4,30 g, 17,68 mmol, 1,0 eq) y Et_3N (12,3 ml, 88,41 mmol, 5,0 eq) en DCM (60 ml) a 0 °C se trató con cloruro de metanosulfonilo (2,74 ml, 35,34 mmol, 2,0 eq). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc (40-50 %) en PE para proporcionar 1,90 g de (*E*)-5-(metilsulfonamido)pent-2-enoato de metilo como una goma marrón pálido. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,88 (dt, 1H), 5,94 (dt, 1H), 4,31 (brs, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,30 (q, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,54-2,48 (qd, 2H).

Etapa-4: A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de (2-bromoetil)difenilsulfonio (5,08 g, 11,46 mmol, 1,25 eq) en DCM (30 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió NaH (60 % p/p en

aceite mineral, 770 mg, 32,09 mmol, 3,5 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 15 min y después se trató gota a gota con una solución de (*E*)-5-(metilsulfonamido)pent-2-enoato de metilo (1,90 g, 9,17 mmol, 1,0 eq) en DCM (8 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con AcOH (5 ml), se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc (40-70 %) en PE para rendir 700 mg de (1*R*,6*S*,7*R*)-3-(metilsulfonil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-7-carboxilato de *rel*-metilo como un sólido blanco. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3,76 (d, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,37-3,27 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 3H).

Etapa-5: A una solución agitada de (1*R*,6*S*,7*R*)-3-(metilsulfonil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-7-carboxilato de *rel*-metilo (6, 700 mg, 3,0 mmol, 1,0 eq) en THF (15 ml), se añadió gota a gota, a 0 °C, 2 M de una solución de $LiAlH_4$ en THF (3 ml, 6,0 mmol, 2,0 eq) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución de NH_4Cl ac. sat., se agitó durante 30 min a TA y después se filtró sobre celite. La almohadilla de celite se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua, después con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar 450 mg de *rel*-((1*R*,6*S*,7*R*)-3-(metilsulfonil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-7-il)metanol como un líquido marrón pálido. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3,64 (d, 1H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,35 (dd, 1H), 3,24-3,19 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,36 (brs, 1H), 1,18-1,11 (m, 1H), 1,09-1,01 (m, 2H).

Síntesis de **Int-26**: síntesis de (1*R*,6*S*,7*R*)-7-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de *rel*-terc-butilo.



Etapa-1: Una solución agitada de (*E*)-5-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-2-enoato de metilo (15 g, 65,42 mmol, 1,0 eq) en DCM (150 ml), se enfrió a 0 °C, se trató con 4 M de una solución de HCl en dioxano (164 ml, 656 mmol, 10,0 eq). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar y se agitó a TA. Una vez completada la reacción, (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O para rendir 10,0 g de clorhidrato de (*E*)-5-aminopent-2-enoato de metilo como un sólido amarillo pálido. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8,15 (brs, 2H), 6,88 (dt, 1H), 5,98 (dt, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,96-2,91 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 2H).

Etapa-2: A una solución agitada de clorhidrato de (*E*)-5-aminopent-2-enoato de metilo (10,0 g, 60,38 mmol, 1,0 eq) en THF (200 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió secuencialmente Et_3N (42,2 ml, 301,9 mmol, 5,0 eq) y cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (14,72 g, 66,42 mmol, 1,10 eq). La mezcla resultante se calentó después y se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre

Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O y se secó para rendir 15,0 g de (*E*)-5-((4-nitrofenil)sulfonamido)pent-2-enoato de metilo como un sólido blanquecino. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,39-8,36 (m, 2H), 8,07-8,03 (m, 2H), 6,75 (dt, 1H), 5,83 (dt, 1H), 4,71 (t, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,20 (q, 2H), 2,46-2,40 (qd, 2H).

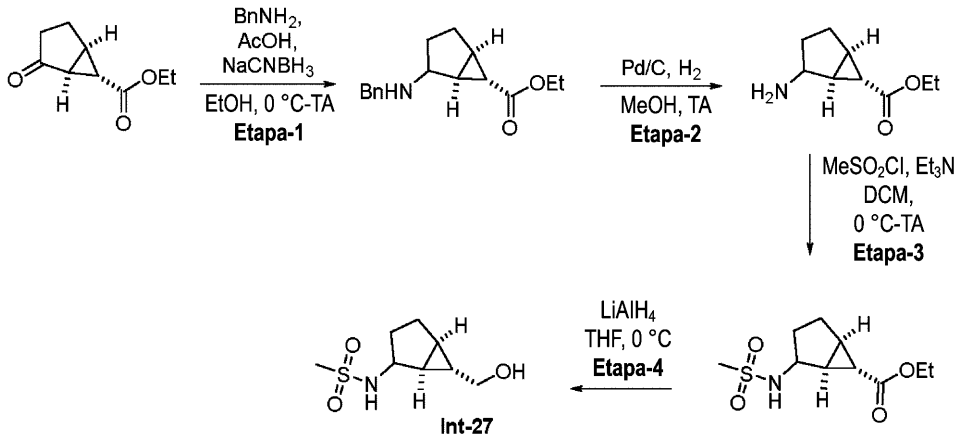
Etapa-3: A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de (2-bromoetil)difenilsulfonio (17,63 g, 39,77 mmol, 1,25 eq) en DCM (100 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 4,45 g, 111,35 mmol, 3,5 eq). Después de 15 min, una solución de (*E*)-5-((4-nitrofenil)sulfonamido)pent-2-enoato de metilo (10,0 g, 31,82 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 ml) se añadió gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar y se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó a 0 °C mediante la adición de AcOH (hasta el pH = 5), se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 × 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc (20-25 %) en PE para proporcionar 7,0 g de (1*R*,6*S*,7*R*)-3-((4-nitrofenil)sulfonil)-3-azabiciclo[4,1.0]heptano-7-carboxilato de *rel*-metilo como un sólido blanquecino. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,40-8,38 (m, 2H), 7,94-7,92 (m, 2H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,36-3,28 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 3H).

Etapa-4: A una solución agitada de (1*R*,6*S*,7*R*)-3-((4-nitrofenil)sulfonil)-3-azabiciclo[4,1.0]heptano-7-carboxilato de *rel*-metilo (7,0 g, 20,57 mmol, 1,0 eq) en CH_3CN (105 ml), se añadió K_2CO_3 (11,37 g, 82,27 mmol, 4,0 eq) y tiofenol (4,20 ml, 41,13 mmol, 2,0 eq). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h y después se añadió Boc_2O (6,73 g, 30,85 mmol, 1,5 eq). La mezcla resultante se agitó a ta. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces

con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de tiosulfato de sodio sat. ac., salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc (10-12 %) en PE para proporcionar 4,0 g de 7-metil (1*R*,6*S*,7*R*)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3,7-dicarboxilato de *rel*-3-(*terc*-butilo) como un líquido amarillo pálido. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3,91 (d, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,51-3,46 (m, 2H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 3H), 1,48-1,46 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Etapa-5: Una solución agitada de 7-metil (1*R*,6*S*,7*R*)-3-azabiciclo[4,1.0]heptano-3,7-dicarboxilato de *rel*-3-(terc-butilo) (4,0 g, 15,67 mmol, 1,0 eq) en THF (60 ml) se trató gota a gota con 1 M de una solución en THF del complejo BH_3-THF (47,0 ml, 47,0 mmol, 3 eq). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó a 65 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con EtOH (10 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar 3,50 g de (1*R*,6*S*,7*R*)-7-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de *rel*-*terc*-butilo como un líquido amarillo pálido, que se usó como tal en la siguiente etapa. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3,82-3,76 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,48-3,32 (brs, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,43-1,40 (m, 1H), 0,99-0,85 (m, 4H).

Síntesis del **Int-27**: síntesis de *rel*-*N*-((1*S*,5*R*,6*R*)-6-(hidroximetil)biciclo[3.1.0]hexan-2-il)metanosulfonamida.



Etapa-1: A una solución agitada de (1*S*,5*R*,6*S*)-2-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de *rel*-etilo (10 g, 59,46 mmol, 1,0 eq) y bencilamina (7,14 ml, 65,40 mmol, 1,1 eq) en EtOH (100 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió AcOH (14,28 ml, 249,72 mmol, 4,2 eq). Después de 30 min de agitación a 0 °C, se añadió $NaCNBH_3$ (3,74 g, 59,46 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar y se agitó a TA. Una vez completada la reacción, (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH (15-20 %) en DCM para proporcionar 2,7 g de (1*S*,5*R*,6*S*)-2-(bencilamino)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de *rel*-etilo como una goma incolora. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,45-7,43 (dd, 2H), 7,34-7,32 (m, 3H), 4,14-4,04 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,68-3,62 (m, 1H), 2,06-2,04 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 3H), 1,92-1,82 (m, 3H) 1,26 (t, 3H), 1,24-1,19 (m, 1H).

Etapa-2: A una solución agitada de (1*S*,5*R*,6*S*)-2-(bencilamino)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de *rel*-etilo (6,0 g, 23,14 mmol, 1,0 eq) en MeOHI (100 ml) se añadió 10 % de Pd/C (6,03 g, 50,9 mmol, 2,2 eq) a TA y en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se desgasificó y después se agitó en atmósfera de H_2 a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celite y la almohadilla de celite se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para

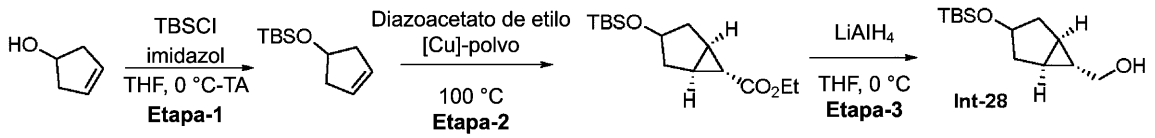
proporcionar 3,6 g de (1*S*,5*R*,6*S*)-2-aminobiciclo [3.1.0] hexano-6-carboxilato de *rel*-etilo como una goma marrón. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 5,70 (brs, 2H), 4,15-4,07 (m, 2H), 2,08-1,91 (m, 7H), 1,25 (t, 3H), 1,14-1,13 (m, 1H).

Etapa-3: Una solución agitada de (1*S*,5*R*,6*S*)-2-aminobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de *rel*-etilo (3,6 g, 21,27 mmol, 1,0 eq) y Et_3N (9 ml, 63,82 mmol, 3,0 eq) en DCM (40 ml), se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con cloruro de mesilo (2,47 ml, 31,91 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción resultante se dejó después agitar a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH (1-5 %) en DCM, para rendir 2,5 g de (1*S*,5*R*,6*S*)-2-(metilsulfonamido)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de *rel*-etilo como una goma marrón. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 4,68 (d, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 3H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,26 (t, 3H), 1,28-1,24 (m, 1H)

Etapa-4: A una solución agitada de (1*S*,5*R*,6*S*)-2-(metilsulfonamido)biciclo[3.1.0] hexano-6-carboxilato de *rel*-etilo (2,5 g, 10,11 mmol, 1,0 eq) en THF (50 ml) se añadió a 1 M de una solución de $LiAlH_4$ en THF (20,22 ml, 20,22 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, después se inactivó con una solución de NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna eluido con un gradiente de MeOH (1-5 %) en DCM para proporcionar 1,5 g de *rel-N*-((1*S*,5*R*,6*R*)-6-(hidroximetil)biciclo[3.1.0]hexan-2-il)metanosulfonamida como una goma marrón. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 5,42 (d,

1H), 4,07-4,05 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,09-3,05 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,80 (brs, 1H), 1,99-1,82 (m, 1H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 1H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,09 (s, 1H).

Síntesis del **Int-28**: síntesis de *rel*-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)metanol.



Etapa-1: A una solución agitada de ciclopent-3-en-1-ol (12 g, 142,66 mmol, 1,0 eq) en THF (300 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió imidazol (19,45 g, 285,31 mmol, 2,0 eq) y después una solución de terc-butilclorodimetilsilano (27,95 g, 185,45 mmol, 1,3 eq) en THF (50 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con PE para rendir 25 g de (ciclopent-3-en-1-iloxi)dimetilsilano de terc-butilo como un líquido incoloro.

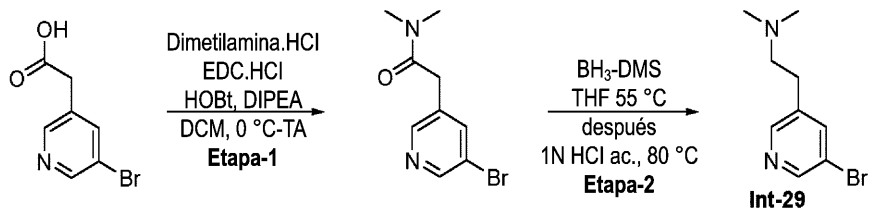
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 5,65 (s, 2H), 4,55-4,51 (m, 1H), 2,56 (dd, 2H), 2,27 (dd, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Etapa-2: A una mezcla agitada de (ciclopent-3-en-1-iloxi)dimetilsilano de terc-butilo (35,0 g, 176,4 mmol, 1,0 eq) y polvo de cobre (1,12 g, 17,6 mmol, 0,1 eq.), se calentó a 100 °C, se añadió diazoacetato de etilo (37,28 ml, 352,86 mmol, 2,0 eq) mediante una bomba de jeringa durante un período de 4 h y se continuó después agitando a 100 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró. El producto

crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluido con un gradiente de EtOAc (0-2 %) en PE para proporcionar 35 g de (1*R*,5*S*,6*R*)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de *rel*-etilo como un líquido incoloro. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 4,13-4,06 (m, 2H), 3,92-3,86 (m, 1H), 2,17-2,01 (m, 4H), 1,85-1,78 (m, 3H), 1,24 (t, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,02 (s, 6H) (Nota: mezcla de diastereoisómeros).

Etapa-3: Una solución de (1*R*,5*S*,6*R*)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de *rel*-etilo (35 g, 123,04 mmol, 1,0 eq) en THF (700 ml), se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con 2 M de una solución de $LiAlH_4$ en THF (123 ml, 246,0 mmol, 2,0 eq) y se continuó agitando a 0 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con una solución de NH_4Cl ac. sat. Después de 30 minutos, la mezcla se filtró sobre celite y el lecho de celite se lavó además con EtOAc (250 ml). El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluido con un gradiente de EtOAc (8-12 %) en PE para proporcionar 8,5 g de *rel*-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-((terc-butildimetilsilil) oxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)metanol como un líquido amarillo pálido. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 4,27 (t, 1H), 3,39-3,37 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,47-1,43 (m, 1H), 1,25-1,23 (m, 1H), 1,15 (t, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Síntesis del **Int-29**: síntesis de 2-(5-bromopiridin-3-il)-*N,N*-dimetiletan-1-amina.

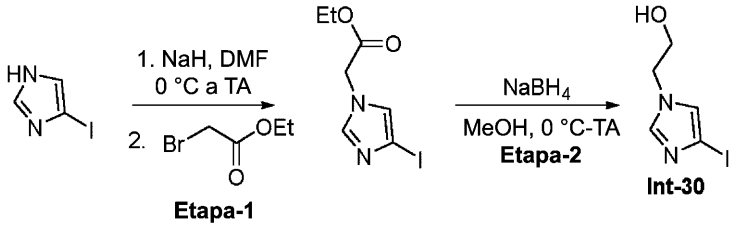


Etapa-1: A una solución de 2-(5-bromopiridin-3-il)acético (3,0 g, 13,89 mmol, 1,0 eq) y clorhidrato de dimetilamina (3,40 g, 41,66 mmol, 3,0 eq) en DCM (40 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió secuencialmente *N,N*-diisopropiletilamina (4,89 ml, 27,77 mmol, 2,0 eq), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (4,25 g, 27,77 mmol, 2,0 eq) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (5,32 g, 27,77 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar y se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con DCM y 1 N de una solución ac. de HCl (10 ml). La capa orgánica se separó y la solución acuosa se neutralizó con una solución de $NaHCO_3$ sat. ac. y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar 2,1 g del 2-(5-bromopiridin-3-il)-*N,N*-dimetilacetamida cruda que se usó como tal en la siguiente etapa. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,57 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,99 (s, 3H).

Etapa-2: Una solución agitada de 2-(5-bromopiridin-3-il)-*N,N*-dimetilacetamida (1,8 g, 7,40 mmol, 1,0 eq) en THF (30 ml) se trató gota a gota con 2 M de una solución de BH_3-$S(CH_3)_2$ en THF (19,51 ml, 39,02 mmol, 5,27 eq) a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó después a 55 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El producto crudo se disolvió nuevamente en 1 N de una solución de HCl (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante la noche y después se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 700 mg de 2-(5-bromopiridin-3-il)-*N,N*-dimetiletan-1-

amina cruda que se usó como tal en la siguiente etapa. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,52 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 2,76 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,29 (s, 6H).

Síntesis del **Int-30**: síntesis de 2-(4-yodo-1*H*-imidazol-1-il)etan-1-ol.

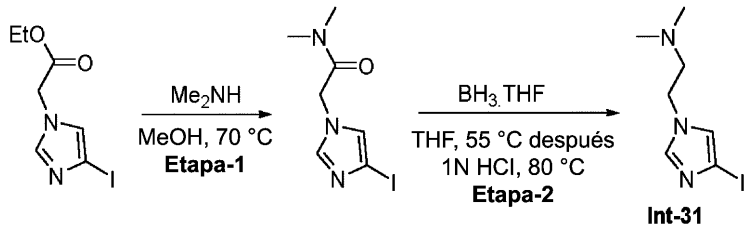


Etapa-1: A una solución agitada de 4-yodo-1*H*-imidazol (5 g, 25,78 mmol, 1,0 eq) en DMF (50 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió NaH (60 % de dispersión en aceite mineral, 1,54 g, 38,66 mmol, 1,5 eq), seguido de bromoacetato de etilo (3,13 ml, 28,35 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar y se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluido con un gradiente de EtOAc (10-15 %) en hexanos para proporcionar 4,5 g de acetato de 2-(4-yodo-1*H*-imidazol-1-il) de etilo como un sólido blanco. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,41 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 1,30 (t, 3 H).

Etapa-2: A una solución agitada de acetato de 2-(4-yodo-1*H*-imidazol-1-il) de etilo (2,5 g, 8,93 mmol, 1 eq) en MeOH (50 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió $NaBH_4$ (1,35 g, 35,71 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó después a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (10 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro,

se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluido con un gradiente de EtOAc (10-15 %) en hexanos, para proporcionar 2 g de 2-(4-yodo-1*H*-imidazol-1-il) etan-1-ol como un sólido blanquecino. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,30 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,93 (t, 2H).

Síntesis del **Int-31**: síntesis de 2-(4-yodo-1*H*-imidazol-1-il)-*N,N*-dimetiletan-1-amina.

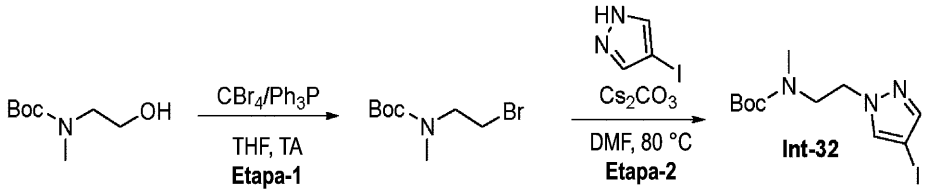


Etapa-1: A una solución agitada de acetato de 2-(4-yodo-1*H*-imidazol-1-il) de etilo (2 g, 7,14 mmol, 1,0 eq) en MeOH (30 ml) se añadió 2 N de una solución metanólica de Me_2NH (7,85 ml, 35,7 mmol, 5,0 eq) a TA, y la mezcla de reacción resultante se agitó después a reflujo. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró para rendir 1,5 g de 2-(4-yodo-1*H*-imidazol-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida como un sólido marrón que se usó como tal en la siguiente etapa. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,00 (s, 3H).

Etapa-2: A una solución agitada de 2-(4-yodo-1*H*-imidazol-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida (1,5 g, 5,38 mmol, 1,0 eq) en THF (20 ml) se añadió 1 M de una solución en THF del complejo BH_3-THF (28,33 ml, 28,33 mmol, 5,27 eq) a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó después a 55 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. El producto

crudo se resuspendió en 1 N de una solución ac. de HCl (60 ml) a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante la noche y después se inactivó con $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar 750 mg de 2-(4-yodo-1*H*-imidazol-1-il)-*N,N*-dimetiletan-1-amina que se usó como tal en la siguiente etapa. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,41 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,98 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,26 (s, 6H).

Síntesis del **Int-32**: síntesis de (2-(4-yodo-1*H*-pirazol-1-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo.

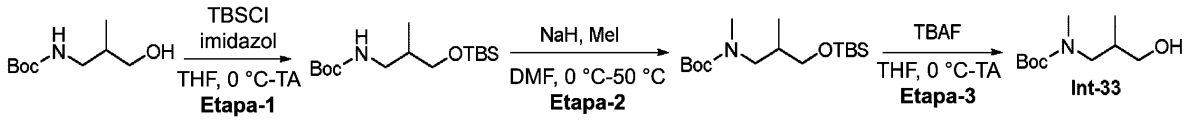


Etapa-1: A una solución agitada de (2-hidroxietil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (15 g, 85,6 mmol, 1,0 eq) en THF (200 ml) se añadió secuencialmente PPh_3 (33,68 g, 128,40 mmol, 1,5 eq) y CBr_4 (42,58 g, 128,40 mmol, 1,5 eq) a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h, se filtraron los sólidos y el filtrado se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluido con un gradiente de EtOAc (5-8 %) en PE para proporcionar 8 g de *(2-bromoetil)(metil)carbamato de terc-butilo* como un líquido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,58 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)

Etapa-2: A una solución agitada de 4-yodo-1H-pirazol (4,0 g, 20,62 mmol, 1,0 eq) y Cs_2CO_3 (16,79 g, 51,55 mmol, 2,5 eq) en DMF (60 ml) se añadió (2-bromoetil)(metil)carbamato de terc-butilo (5,40 g, 22,68 mmol, 1,1 eq) a TA y la mezcla de reacción resultante se agitó después a 80 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo

TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA, se inactivó con agua fría y la mezcla se extrajo después dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluido con un gradiente de EtOAc (15-20 %) en PE para proporcionar 5 g de *(2-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo* como una goma amarillo pálido. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,52 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,26 (brs, 2H), 3,59 (t, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Síntesis del **Int-33**: síntesis de (3-hidroxi-2-metilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo.



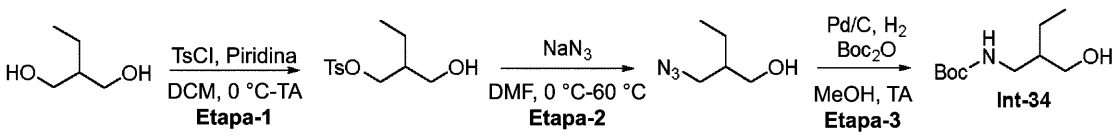
Etapa-1: Una solución agitada de (3-hidroxi-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (6 g, 31,70 mmol, 1 eq) e imidazol (4,32 g, 63,41 mmol, 2 eq) en THF (100 ml), se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con *terc*-TBDS-Cl (7,17 g, 47,56 mmol, 1,5 eq). Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución de $NaHCO_3$ ac. sat. y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluido con un gradiente de EtOAc (4-6 %) en PE para rendir 6,0 g de (3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo como un líquido incoloro. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 5,22 (br. s, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,47-3,43 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 1,84-1,81 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,91 (d, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Etapa-2: A una solución agitada de (3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo (8,0 g, 26,36 mmol, 1 eq) en DMF (50 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió NaH (60 %

p/p en aceite mineral, 1,27 g, 31,63 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y CH_3I (7,48 g, 52,72 mmol, 2 eq) se añadió después. La mezcla de reacción resultante se agitó después a 50 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA, se inactivó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc (4-6 %) en PE para proporcionar 6,0 g de (3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)(metil)carbamato de terc-butilo como un líquido amarillo pálido. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3,47-3,45 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,85 (brs, 3H), 1,93 (brs, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,86 (d, 3H), 0,04 (s, 6H).

Etapa-3: A una solución agitada de (3-((terc-butil-dimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)(metil)carbamato de terc-butilo (6,0 g, 18,90 mmol, 1 eq) en THF (100 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió 1 M de una solución de TBAF en THF (56,70 ml, 56,69 mmol, 3 eq). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con agua, salmuera y la capa orgánica se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc (10-15 %) en PE para proporcionar 3,8 g de (3-hidroxi-2-metilpropil) (metil)carbamato de terc-butilo como un líquido amarillo pálido. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3,74 (br.s, 1H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,34-3,32 (m, 1H), 2,94-2,93 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,82 (brs, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,96 (d, 3H).

Síntesis del **Int-34**: síntesis de (2-(hidroximetil)butil)carbamato de *terc*-butilo.



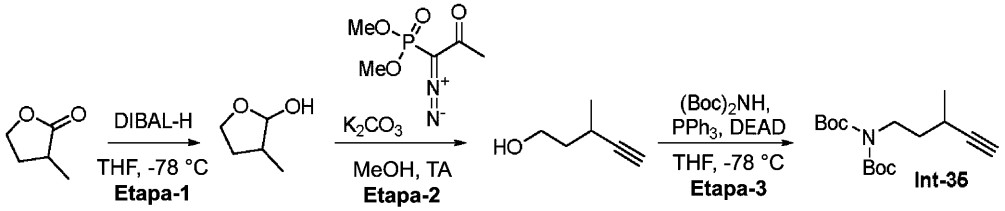
Etapa-1: A una solución agitada de 2-etilpropano-1,3-diol (16 g, 153,63 mmol, 1,0 eq) en DCM (200 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió piridina (6,2 ml, 76,81 mmol, 0,5 eq) y TsCl (29,29 g, 153,63 mmol, 1,0 eq). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se lavó con 1 N de una solución acuosa de HCl (2×300 ml) y después con una solución ac. sat. de $NaHCO_3$ (2×300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. Se obtuvo otro lote del producto crudo partiendo de 10 g de 2-etilpropano-1,3-diol (mismo protocolo). El producto crudo de los dos lotes se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc (10-15 %) en PE para proporcionar 26,0 g de 4-metilbencenosulfonato de 2-(hidroximetil)butilo como un líquido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,79 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 4,13-4,04 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,75-1,72 (m, 1H), 1,36-1,24 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Etapa-2: A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de 2-(hidroximetil)butilo (26 g, 100,65 mmol, 1,0 eq) en DMF (300 ml) se añadió NaN_3 (65,43 g, 1,00 mol, 10 eq) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para rendir 14 g de 2-(azidometil) butan-1-ol crudo como una goma marrón, que se usó como tal en la siguiente etapa. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,69-3,57 (m, 2H), 3,46-3,31 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,43-1,33 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

Etapa-3: A una solución agitada de 2-(azidometil)butan-1-ol (14 g, 108,39 mmol, 1,0 eq) en MeOH (140 ml) se añadió 10 % de Pd/C (9,23 g, 86,71 mmol, 0,8 eq) y Boc_2O (37,35 g, 162,59 mmol, 1,5 eq) a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA en una

atmósfera de H_2. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc (14-20 %) en PE para proporcionar 9 g de (2-(hidroximetil)butil)carbamato de *terc*-butilo como un líquido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,82 (br.s, 1H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,42-3,29 (m, 3H), 3,13-3,06 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,36-1,21 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

Síntesis del **Int-35**: síntesis de (*terc*-butoxicarbonil) (3-metilpent-4-in-1-il) carbamato de *terc*-butilo.



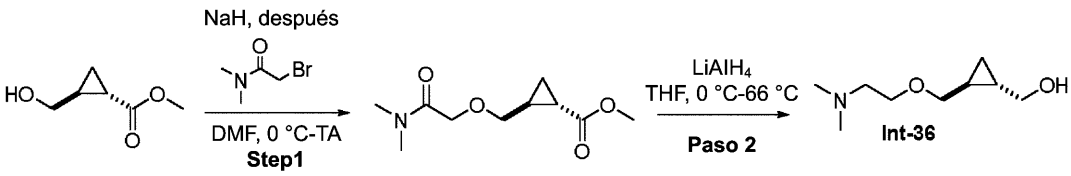
Etapa-1: A una solución agitada de 3-metildihidrofuran-2(3*H*)-ona (25 g, 249,71 mmol, 1,0 eq) en DCM (250 ml), se enfrió a -78 °C, se añadió 1 M de una solución de DIBAL-H en tolueno (216,42 ml, 324,62 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 1 h y después se inactivó con una solución ac. sat. de sal de Rochelle (500 ml) a -78 °C. Después de la inactivación, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h y después se extrajo dos veces con Et_2O. Los extractos orgánicos se concentraron para rendir 15 g de 3-metiltetrahidrofurano-2-ol crudo como un líquido amarillo pálido, que se usó como tal en la siguiente etapa. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,10 (d, 1H), 4,11-3,93 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,03 (d, 3H).

Etapa-2: A una solución agitada de 3-metiltetrahidrofurano-2-ol (6 g, 58,75 mmol, 1 eq) en MeOH (50 ml) se añadió K_2CO_3 (16,21 g, 117,50 mmol, 2,0 eq) y diazo-2-

oxopropilfosfonato de dimetilo (13,47 g, 70,50 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo dos veces con Et_2O, y los extractos orgánicos combinados se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc (4-10 %) en PE para proporcionar 3,0 g de 3-metilpent-4-in-1-ol como un líquido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,84-3,79 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,07 (d, 1H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,53 (t, 1H), 1,23 (d, 3H).

Etapa-3: A una solución agitada de 3-metilpent-4-in-1-ol (4 g, 40,76 mmol, 1,0 eq) y $(Boc)_2NH$ (10,61 g, 48,91 mmol, 1,2 eq) en THF (40 ml) se añadió PPh_3 (16,03 g, 61,13 mmol, 1,5 eq) y dietilazodicarboxilato (26,62 ml, 61,13 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc (4-8 %) en PE para proporcionar 2,8 g de (terc-butoxicarbonil) (3-metilpent-4-in-1-il)carbamato de terc-butilo como un líquido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3,80-3,72 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,05 (d, 1H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,51 (s, 18H), 1,21 (d, 3H).

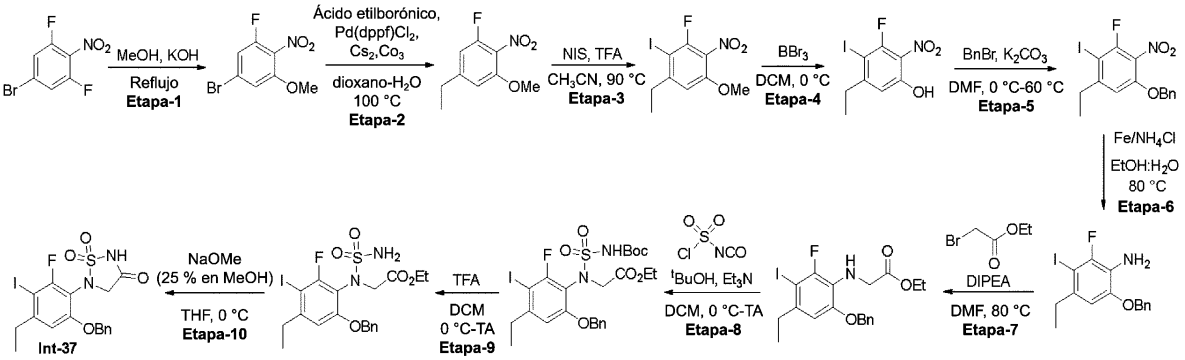
Síntesis del **Int-36**: síntesis de *rel*-[(1*S*,2*S*)-2-[2-(dimetilamino)etoximetil] ciclopropil]metanol.



Etapa-1: A una solución agitada de (1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de *rel*-metilo (531 mg, 4,08 mmol) en DMF (6 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió NaH (60 % p/p en aceite mineral, 180 mg, 4,49 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió 2-bromo-*N,N*-dimetilacetamida (0,520 ml, 4,28 mmol, 1,05 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se dejó durante la noche a TA. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH (1-8 %) en EtOAc para proporcionar 574 mg (1*S*,2*S*)-2-((2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)metil)ciclopropano-1-carboxilato de *rel*-metilo *como* un residuo oleoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4,11 (s, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,47 (dd, 1 H), 3,24 (dd, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 2,80 (s, 3 H), 1,66-1,59 (m, 1 H), 1,58-1,50 (m, 1 H), 1,03 (dt, 1 H), 0,90 (ddd, 1 H).

Etapa-2: Una solución agitada de (1*S*,2*S*)-2-((2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)metil)ciclopropano-1-carboxilato de *rel*-metilo (565 mg, 2,62 mmol) en THF (12 ml), se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con 2,4 M de una solución de $LiAlH_4$ en THF (3,5 ml, 8,40 mmol, 3,2 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se sometió a reflujo. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con THF y se inactivó mediante la adición de $Na_2SO_4.10H_2O$ (8,0 g). La mezcla se agitó a TA durante la noche y después se filtró. El filtrado se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH (1-12 %) en DCM para proporcionar 421 mg de rel-((1*S*,2*S*)-2-((2-(dimetilamino)etoxi)metil)ciclopropil)metanol como un residuo oleoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4,45 (brs, 1 H), 3,51-3,38 (m, 2 H), 3,28-3,17 (m, 4 H), 2,37 (t, 2 H), 2,14 (s, 6 H), 0,89-0,74 (m, 2 H), 0,39-0,26 (m, 2 H).

Síntesis del **Int-37**: síntesis de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-4-etil-2-fluoro-3-yodofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona.



Etapa-1: A una solución agitada de 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenceno (25 g, 105,05 mmol, 1,0 eq) en MeOH (250 ml) se añadió KOH (6,47 g, 115,55 mmol, 1,1 eq) por porciones a TA, y la mezcla de reacción resultante se agitó después a reflujo. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con DCM (500 ml), se lavó con agua y la capa orgánica se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc (4-10 %) en PE, para rendir 20 g de 5-bromo-1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenceno como un líquido amarillo pálido. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,04 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 3,94 (s, 3H).

Etapa-2: Una mezcla agitada de 5-bromo-1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenceno (25 g, 99,99 mmol, 1 eq), ácido bórico etílico (9,24 g, 124,99 mmol, 1,25 eq), Cs_2CO_3 (120,54 g, 369,97 mmol, 3,7 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (4,08 g, 5,00 mmol, 0,05 eq) en dioxano (200 ml) y agua (20 ml), a TA, se desgasificó y se puso en una atmósfera inerte, después se agitó a 100 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con 10 % de EtOAc en PE para proporcionar 11 g de 5-

etil-1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenceno como un líquido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,67-6,64 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,67 (q, 2H), 1,25 (t, 3H).

Etapa-3: A una solución agitada de 5-etil-1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenceno (10 g, 50,21 mmol, 1 eq) en CH_3CN (100 ml) se añadió secuencialmente a TA N-yodosuccinimida (45,18 g, 200,8 mmol, 4 eq) y TFA (0,77 ml, 10,05 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución ac. sat. de $Na_2S_2O_3$. La fase orgánica se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc (4-8 %) en PE para proporcionar 11 g de 1-etil-3-fluoro-2-yodo-5-metoxi-4-nitrobenceno como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,78 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,82 (q, 2H), 1,23 (t, 3H).

Etapa-4: A una solución agitada de 1-etil-3-fluoro-2-yodo-5-metoxi-4-nitrobenceno (11 g, 33,84 mmol, 1 eq) en DCM (100 ml) se añadió 1 M de una solución de BBr_3 en DCM (102 ml, 102 mmol, 3 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar 8 g de 5-etil-3-fluoro-4-yodo-2-nitrofenol como un sólido amarillo pálido, que se usó como tal en la siguiente etapa. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,46 (br. s, 1H), 6,95 (d, 1H), 2,78 (q, 2H), 1,26 (t, 3H).

Etapa-5: A una solución agitada de 5-etil-3-fluoro-4-yodo-2-nitrofenol (8 g, 25,72 mmol, 1 eq) en DMF (80 ml) se añadió K_2CO_3 (4,26 g, 30,86 mmol, 1,2 eq) y (bromometil)benceno (3,1 ml, 25,72 mmol, 1,0 eq) gota a gota a 0 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua fría seguido

de PE y se secó para rendir 10 g de 1-(benciloxi)-5-etil-3-fluoro-4-yodo-2-nitrobenceno como un sólido marrón, que se usó como tal en la siguiente etapa. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39-7,34 (m, 5H), 6,80 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,77 (q, 2H), 1,18 (t, 3H).

Etapa-6: A una solución agitada de 1-(benciloxi)-5-etil-3-fluoro-4-yodo-2-nitrobenceno (10 g, 24,93 mmol, 1 eq) en EtOH (100 ml) y agua (50 ml) se añadió a TA NH_4Cl (13,33 g, 249,27 mmol, 10 eq), seguido de polvo de hierro (6,96 g, 124,63 mmol, 5 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se concentraron. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc (4-8 %) en PE para proporcionar 8 g de 6-(benciloxi)-4-etil-2-fluoro-3-yodoanilina como un líquido marrón, que se usó como tal en la siguiente etapa. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,44-7,34 (m, 5H), 6,62 (d, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,75 (br. s, 2H), 2,67 (q, 2H), 1,14 (t, 3H).

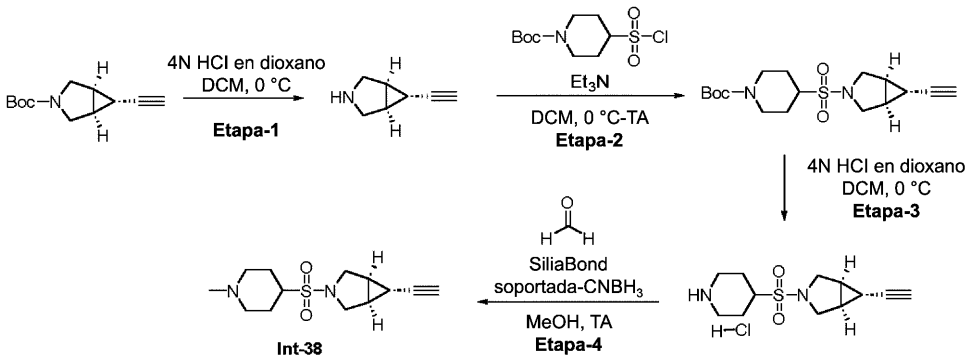
Etapa-7: A una solución agitada de 6-(benciloxi)-4-etil-2-fluoro-3-yodoanilina (8 g, 21,55 mmol, 1 eq) en DMF (80 ml) se añadió secuencialmente DIPEA (15,30 ml, 86,21 mmol, 4,0 eq) y 2-bromoacetato de etilo (4,77 ml, 43,10 mmol, 2,0 eq) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. sat. de $NaHCO_3$ a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc (2-4 %) en PE para rendir 7 g de (6-(benciloxi)-4-etil-2-fluoro-3-yodofenil)glicinato de etilo como una cera marrón, que se usó como tal en la siguiente etapa. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,45-7,34 (m, 5H), 6,62 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,50 (br. s, 1H), 4,18 (q, 2H), 4,05 (dd, 2H), 2,65 (q, 2H), 1,25 (t, 3H), 1,13 (t, 3H).

Etapa-8: A una solución agitada de isocianato de clorosulfonilo (2,96 ml, 34,12 mmol, 2,0 eq) en DCM (60 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota terc-butanol (3,24 ml, 34,12 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se añadió a una solución agitada de (6-(benciloxi)-4-etil-2-fluoro-3-yodofenil)glicinato de etilo (7 g, 15,31 mmol, 1,0 eq) y Et_3N (7,14 ml, 51,18 mmol, 3,0 eq) en DCM (60 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar y se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc (15-20 %) en PE para proporcionar 9 g de N-(6-(benciloxi)-4-etil-2-fluoro-3-yodofenil)-N-(N-(terc-butoxicarbonil)sulfamoil)glicinato de etilo como un líquido gomoso marrón, que se usó como tal la siguiente etapa. LC-MS (LC-M): r.t.= 2,69 min; m/z= 635 $[M-H]^-$.

Etapa-9: A una solución agitada de N-(6-(benciloxi)-4-etil-2-fluoro-3-yodofenil)-N-(N-(terc-butoxicarbonil)sulfamoil)glicinato de etilo (9 g, 14,14 mmol, 1,0 eq) en DCM (90 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió TFA (5,41 ml, 70,70 mmol, 5 eq) y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró. El residuo se suspendió en una solución ac. sat. de $NaHCO_3$ (50 ml), se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3×100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con un gradiente de EtOAc (15-20 %) en PE para rendir 6 g de N-(6-(benciloxi)-4-etil-2-fluoro-3-yodofenil)-N-sulfamoilglicinato de etilo como un sólido blanco, que se usó como tal en la siguiente etapa. LC-MS (LC-M): r.t. = 2,31 min; m/z= 535 $[M-H]^-$.

Etapa-10: A una solución agitada de N-(6-(benciloxi)-4-etil-2-fluoro-3-yodofenil)-N-sulfamoilglicinato de etilo (5 g, 9,32 mmol, 1,0 eq) en THF (40 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió NaOMe (25 % en MeOH, 4,02 ml, 18,64 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C y, una vez completada la reacción (monitoreo TLC) se acidificó con AcOH (4 ml) a 0 °C y se concentró. El producto crudo se trituró con n-pentano (200 ml), Et_2O (3×200 ml) y se secó. El sólido obtenido se disolvió en una mezcla 1:1 de THF y EtOAc (1,0 l) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 4 g de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-4-etil-2-fluoro-3-yodofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanco, que se usó como tal en la siguiente etapa. LC-MS (LC-R)**:** t.r. = 1,69 min; m/z= 489 $[M-H]^-$.

Síntesis del **Int-38**: síntesis de (1*R*,5*S*,6*S*)-6-etinil-3-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



Etapa-1: Una solución agitada de (1*S*,5*R*)-6-etinil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,50 g, 2,41 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml), se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con 4 N de una solución de HCl en dioxano (6,0 ml, 24,0 mmol, 9,95 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se particionó entre DCM y 1 N de una solución ac. de Na_2CO_3. Después de la

separación, la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para proporcionar 219 mg de (1*S*,5*R*)-6-etinil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa-2**:** Una solución agitada de (1*S*,5*R*)-6-etinil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (219 mg, 2,04 mmol, 1 eq) en DCM (6 ml), se enfrió a 0 °C, se trató secuencialmente con Et_3N (0,43 ml, 3,07 mmol, 1,5 eq) y 1-Boc-4-clorosulfonilpiperidina (651 mg, 2,25 mmol, 1,1 eq) y la mezcla de reacción se dejó después alcanzar TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc (5-80 %) en heptano para proporcionar 510 mg de 4-[[(1*S*,5*R*)-6-etinil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]sulfonil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco.

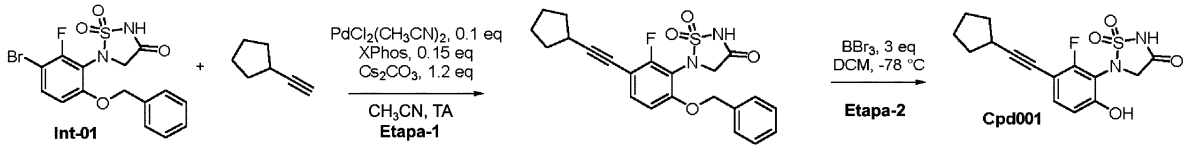
Etapa-3: Una solución agitada de 4-[[(1*S*,5*R*)-6-etinil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]sulfonil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (458 mg, 1,29 mmol, 1 eq) en DCM (6 ml), se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con 4 N de una solución de HCl en dioxano (3,0 ml, 12,0 mmol, 9,3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró para rendir 371 mg de (1*S*,5*R*)-6-etinil-3-(4-piperidilsulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano como sal de clorhidrato como un sólido blanco, que se usó como tal en la siguiente etapa. LC-MS (infusión): m/z 255 $[M+H-HCl]^+$

Etapa-4: A una suspensión agitada de (1*S*,5*R*)-6-etinil-3-(4-piperidilsulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (sal de hidrocloruro) (184 mg, 0,63 mmol, 1 eq) y SiliaBond-$CNBH_3$ soportado 0,89 mmol/g (1,42 g, 1,27 mmol, 2 eq) en MeOH (10 ml) se añadió formaldehído (0,095 ml, 1,27 mmol, 2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de

sílice eluido con un gradiente de MeOH (1-12 %) en DCM para rendir 145 mg de rac-(1S,5R)-6-etinil-3-[(1-metil-4-piperidil)sulfonil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano como un sólido blanco. LC-MS (infusión): m/z 269 $[M+H]^+$

Ejemplos de compuestos de la invención y su preparación

Ejemplo 1: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-(ciclopentiletinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd001**)



Etapa-1: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (600 mg, 1,46 mmol, 1 eq), etinilciclopentano (408 mg, 4,33 mmol, 3 eq) y Cs_2CO_3 (565 mg, 1,73 mmol, 1,2 eq) en CH_3CN (20 ml) se desgasificó durante 20 min con N_2. Después, se añadió $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (37,5 mg, 0,144 mmol, 0,1 eq) seguido de XPhos (103 mg, 0,21 mmol, 0,15 eq) a TA y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitorización por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se lavó con 10 % de MeOH en DCM (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (8-20 %) para rendir 450 mg de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-(ciclopentiletinil)-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como una goma marrón.

LC-MS (LC-M): r.t. = 1,86 min; m/z 427 $[M-H]^-$

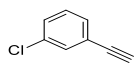
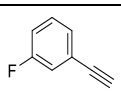
Etapa-2: A una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-(ciclopropiletinil)-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (400 mg, 0,93 mmol, 1 eq) en DCM (15 ml) se añadió BBr_3 (1 M en DCM, 2,8 ml, 2,80 mmol, 3 eq) gota a gota a -78 °C y la solución resultante se

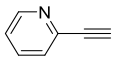
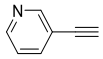
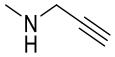
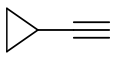
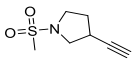
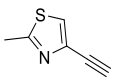
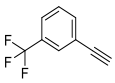
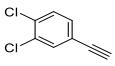
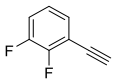
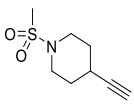
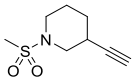
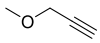
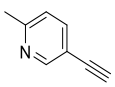
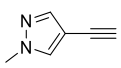
agitó después a la misma temperatura. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con 7 M de una solución de amoníaco en MeOH a -78 °C y después se evaporó a presión reducida para lograr un residuo crudo, que se purificó mediante columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN en H_2O (0-30 %). El compuesto obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: X-SELECT CSH C18 (25*150 mm, 8 µm). Fase móvil A: 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/10, 2/10, 10/45, 13,5/45, 13,7/98, 17/98, 17,2/10, 20/10. Flujo: 20 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 75 mg de 1,1-dióxido de 5-(3-(ciclopentiletilinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Cpd001) como un sólido blanquecino. LC-MS (LC-A): r.t. = 1,65 min (98,6 %); m/z 337 $[M-H]^-$

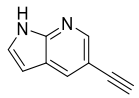
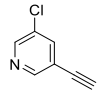
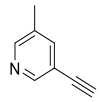
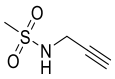
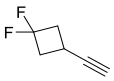
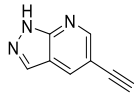
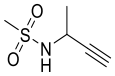
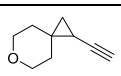
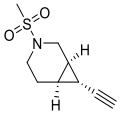
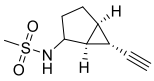
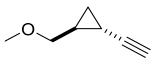
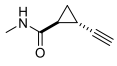
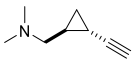
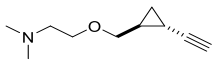
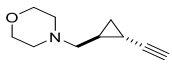
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,15 (t, 1H), 6,62 (dd, 1H), 3,94 (s, 2H) 2,87-2,83 (m, 1H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 6H).

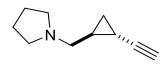
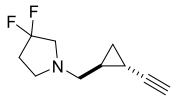
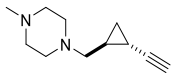
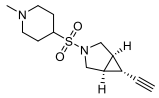
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -114,1 (d).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al compuesto **Cpd001** (mediante el uso del reactivo alquino apropiado en la etapa-1 y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica). La desbencilación final (desprotección del fenol) se puede realizar con cualquier reactivo adecuado conocido por el experto en la técnica (p. ej., BBr_3 (puro o como solución en un solvente apropiado), BCl_3, etc.). Los reactivos están disponibles comercialmente o se sintetizan como se describe en la sección "Ejemplos de intermedios y su preparación".

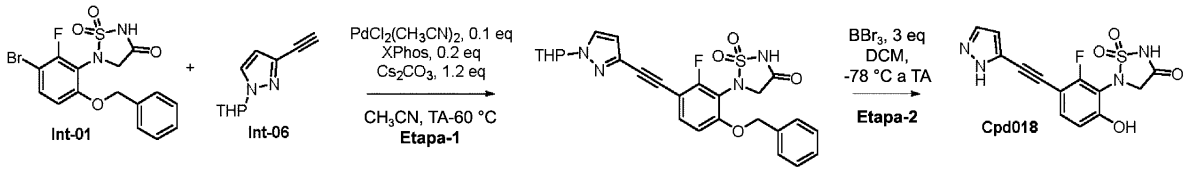
Reactivo de la etapa-1	Solvente de la etapa-1	de temp. Etapa-1	Reactivo de la etapa-2	Compuesto
	CH_3CN	TA	BBr_3	**Cpd002**
	CH_3CN	90 °C	BBr_3	**Cpd003**
	CH_3CN	TA	BBr_3	**Cpd004**

	CH_3CN	80 °C	BBr_3	**Cpd005**
	DMF	90 °C	BBr_3	**Cpd006**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd007**
	CH_3CN	90 °C	BBr_3	**Cpd008**
	CH_3CN	90 °C	BBr_3	**Cpd009**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd010**
	CH_3CN	TA	BBr_3	**Cpd011**
	CH_3CN	TA	BBr_3	**Cpd012**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd013**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd014**
	CH_3CN	70 °C	BBr_3	**Cpd015**
	CH_3CN	TA	BBr_3	**Cpd016**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd017**
	CH_3CN	80 °C	BBr_3	**Cpd051**
	CH_3CN	90 °C	BBr_3	**Cpd053**
	CH_3CN	90 °C	BBr_3	**Cpd054**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd055**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd057**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd059**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd061**

	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd066**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd068**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd069**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd071**
	CH_3CN	70 °C	BBr_3	**Cpd073**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd074**
	CH_3CN	90 °C	BBr_3	**Cpd075**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd076**
	CH_3CN	50 °C	BBr_3	**Cpd077**
	CH_3CN	65 °C	BBr_3	**Cpd078**
	CH_3CN	90 °C	BBr_3	**Cpd098**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd099**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd100**
	CH_3CN	TA	BCl_3	**Cpd106**
	CH_3CN	50 °C	BBr_3	**Cpd107**
	CH_3CN	90 °C	BCl_3	**Cpd141**
	CH_3CN	80 °C	BCl_3	**Cpd150, Cpd151**
	CH_3CN	80 °C	BCl_3	**Cpd152**

	CH_3CN	50 °C	BCl_3	**Cpd153**
	CH_3CN	40 °C	BCl_3	**Cpd154**
	CH_3CN	50 °C	BCl_3	**Cpd155**
	CH_3CN	90 °C	BCl_3	**Cpd166**

Ejemplo 2: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-((1H-pirazol-5-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd018**)



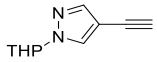
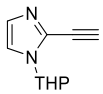
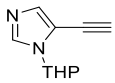
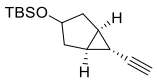
Etapa-1: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (250 mg, 0,60 mmol, 1 eq), 3-etinil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (159 mg, 0,90 mmol, 1,5 eq) y Cs_2CO_3 (235 mg, 0,72 mmol, 1,2 eq) en CH_3CN (10 ml) se desgasificó durante 10 min con Ar. Después, se añadió $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (15,6 mg, 0,06 mmol, 0,1 eq) seguido de XPhos (57,4 mg, 0,12 mmol, 0,2 eq) se añadió a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó después a 60 °C. Una vez completada la reacción, (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (5-10 %) para rendir 200 mg de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-((1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como una goma marrón. LC-MS (LC-M): r.t. = 0,79 min; m/z 509 $[M-H]^-$

Etapa-2: A una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-((1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (400 mg, 0,78 mmol, 1 eq) en DCM (30 ml) se añadió BBr_3 (1 M de solución en DCM, 2,35 ml, 2,35 mmol, 3 eq) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó alcanzar TA y se agitó a esta temperatura. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con 7 M de una solución de amoníaco en MeOH a -78 °C y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: UniHybrid C18 (25*150 mm, 8 µm). Fase móvil A: 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/10, 2/10, 10/35, 10,1/98, 16/98, 16,1/10, 20/10. Flujo: 20 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 35 mg de 1,1-dióxido de 5-(3-((1H-pirazol-5-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanco. LC-MS (LC-A): r.t. = 1,26 min (98,7 %); m/z 337 $[M+H]^+$

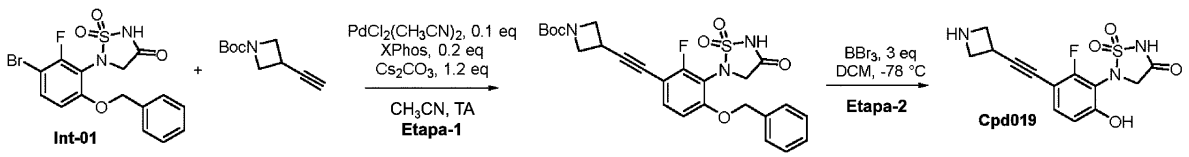
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 13,23 (brs, 1H), 7,75 (brs, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,97 (s, 2H)

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -112,9 (s)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al compuesto **Cpd018** (mediante el uso del reactivo alquino apropiado en la etapa-1, reactivos y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica). La desbencilación final (desprotección del fenol) y la escisión del grupo protector lábil cuando sea aplicable (p. ej., THP, tritilo, grupo TBS, …) se puede realizar con cualquier reactivo adecuado conocido por el experto en la técnica (p. ej., BBr_3 (puro o como solución en un solvente apropiado), BCl_3,…). Los reactivos están disponibles comercialmente o se sintetizan como se describe en la sección "Ejemplos de intermedios y su preparación".

Reactivo de la etapa-1	Solvente de la etapa-1	de temp. Etapa-1	Reactivo de la etapa-2	Compuesto
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd056**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd064**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd065**
	CH_3CN	90 °C	BBr_3	**Cpd081**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd117**

Ejemplo 3: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-(azetidin-3-il-etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd019**)



Etapa-1: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (800 mg, 1,93 mmol, 1 eq), 3-etinilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,04 g, 5,78 mmol, 3 eq) y Cs_2CO_3 (753 mg, 2,31 mmol, 1,2 eq) en CH_3CN (20 ml) se desgasificó durante 10 min con N_2. Después, se añadió $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (50 mg, 0,193 mmol, 0,1 eq) seguido de XPhos (184 mg, 0,385 mmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitorización por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se lavó con 10 % de MeOH en DCM (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de

MeOH en DCM (8-20 %) para rendir 600 mg de 3-((4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil)etinil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo como una goma marrón claro. LC-MS (LC-M): r.t. = 1,75 min; m/z 514 $[M-H]^-$

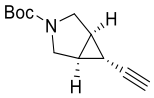
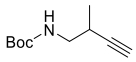
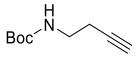
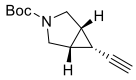
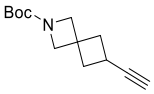
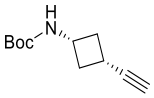
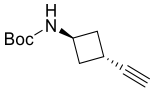
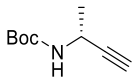
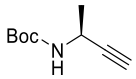
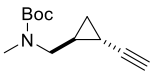
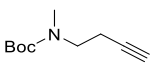
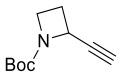
Etapa-2: A una solución agitada de 3-((4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil)etinil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,582 mmol, 1 eq) en DCM (15 ml) se añadió gota a gota BBr_3 (1 M en DCM, 1,74 ml, 1,74 mmol, 3 eq) a -78 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó después a la misma temperatura. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con 7 M de una solución de amoníaco en MeOH a -78 °C y después se concentró a presión reducida para lograr un residuo crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN en H_2O (0-30 %). El compuesto obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex LUNA C18 (25*150 mm, 5 µm). Fase móvil A: 0,1 % de FA en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/7, 2/7, 10/20, 10,1/98, 14,5/98, 14,6/7, 19/7. Flujo: 18 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 10 mg de 1,1-dióxido de 5-(3-(azetidin-3-iletinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanquecino. LC-MS (LC-E): r.t. = 1,40 min (99,1 %); m/z 326 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,16 (brs, 3H), 7,23 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 4,00-3,93 (m, 5H).

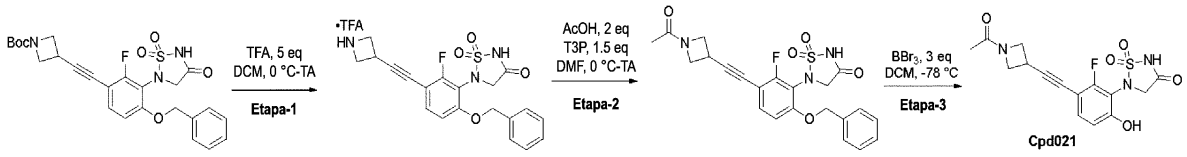
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -113,2 (d).

Los compuestos siguientes se prepararon de manera similar al compuesto **Cpd019** (mediante el uso del reactivo alquino apropiado y el método de purificación conocidos por el experto en la técnica). La desbencilación final (desprotección del fenol) y la escisión del grupo protector lábil cuando sea aplicable (p. ej., grupo Boc, grupo sililado, …) se puede realizar con cualquier reactivo adecuado conocido por el experto en la técnica (p. ej., BBr_3 (puro o como solución en

un solvente apropiado), BCl_3,…). Los reactivos están disponibles comercialmente o se sintetizan como se describe en la sección “Ejemplos de intermedios y su preparación”.

Reactivo de la etapa-1	Solvente de la etapa-1	de temp. Etapa-1	Reactivo de la etapa-2	Compuesto
	CH_3CN	TA	BBr_3	**Cpd020**
	CH_3CN	90 °C	BBr_3	**Cpd079**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd080**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd097**
	CH_3CN	60 °C	BBr_3	**Cpd101**
	CH_3CN	90 °C	BCl_3	**Cpd102**
	CH_3CN	60 °C	BCl_3	**Cpd103**
	CH_3CN	60 °C	BCl_3	**Cpd104**
	CH_3CN	90 °C	BCl_3	**Cpd118**
	CH_3CN	90 °C	BCl_3	**Cpd119**
	CH_3CN	90 °C	BCl_3	**Cpd140**
	CH_3CN	85 °C	BCl_3	**Cpd148**
	CH_3CN	65 °C	BCl_3	**Cpd161**

Ejemplo 4: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-((1-acetilazetidin-3-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd021**)



Etapa-1: A una solución de 3-((4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil)etinil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (intermedio de la síntesis de Cpd019, 300 mg, 0,582 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) se añadió TFA (331 mg, 2,91 mmol, 5,0 eq) gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó después a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró y se codestiló con DCM para obtener 300 mg de 1,1-dióxido de 5-(3-(azetidin-3-ileti-nil)-6-(benciloxi)-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (como sal de TFA), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (LC-M): r.t. = 1,27 min; m/z 414 $[M-H]^-$

Etapa-2: A una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(3-(azetidin-3-ileti-nil)-6-(benciloxi)-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (como sal de TFA, 250 mg, 0,602 mmol, 1 eq) y AcOH (72 mg, 1,20 mmol, 2,0 eq) en DMF (5 ml) se añadió DIPEA (0,32 ml, 1,81 mmol, 3,0 eq), seguido de T3P (50 % en EtOAc, 0,287 ml, 0,90 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó después a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua helada (1 ml) y se concentró a presión reducida para lograr un residuo crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN en H_2O (10-30 %) para rendir

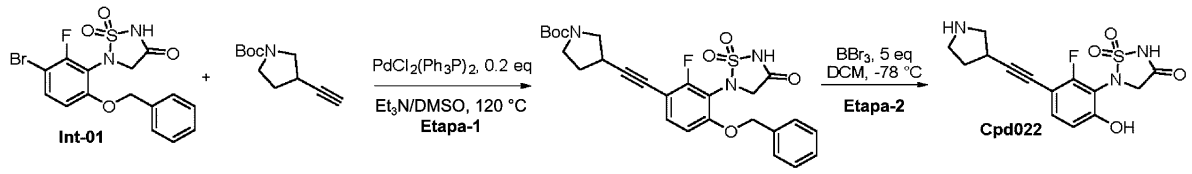
250 mg de 1,1-dióxido de 5-(3-((1-acetilazetidin-3-il)etinil)-6-(benciloxi)-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido marrón. LC-MS (LC-U): r.t. = 0,68 min; m/z 456 $[M-H]^-$

Etapa-3: A una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(3-((1-acetilazetidin-3-il)etinil)-6-(benciloxi)-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (180 mg, 0,393 mmol, 1,0 eq) en DCM (15 ml) se añadió BBr_3 (1 M en DCM, 1,18 ml, 1,18 mmol, 3 eq) gota a gota a -78 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó después a -78 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con 7 M de una solución de amoníaco en MeOH a -78 °C y después se concentró a presión reducida para lograr un residuo crudo, que se purificó mediante columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN en H_2O (0-30 %). El compuesto obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: X-Bridge C18 (19*150 mm, 5 µm). Fase móvil A: 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/10, 2/10, 10/35, 12/35, 12,1/100, 15/100, 15,1/10, 20/10. Flujo: 15 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 30 mg de 1,1-dióxido de 5-(3-((1-acetilazetidin-3-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanquecino. LC-MS (LC-E): r.t. = 2,60 min (99,9 %); m/z 368 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,23 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,39 (t, 1H), 4,15-4,13 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,79-3,70 (m, 2H), 1,76 (s, 3H)

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -113,6 (d).

Ejemplo 5: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-3-il-etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd022**)



Etapa-1: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (1 g, 2,41 mmol) y 3-etinilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 7,23 mmol, 1 eq) en trietilamina (5 ml) y DMSO (5 ml) se desgasificó durante 10 min con Ar. Después, se añadió $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (338 mg, 0,482 mmol, 0,2 eq) a TA y la mezcla de reacción resultante se calentó y agitó a 120 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN en H_2O (0-30 %) para rendir 350 mg de 3-((4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil) etinil) pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido. LC-MS (LC-M): r.t. = 1,82 min; m/z 528 $[M-H]^-$

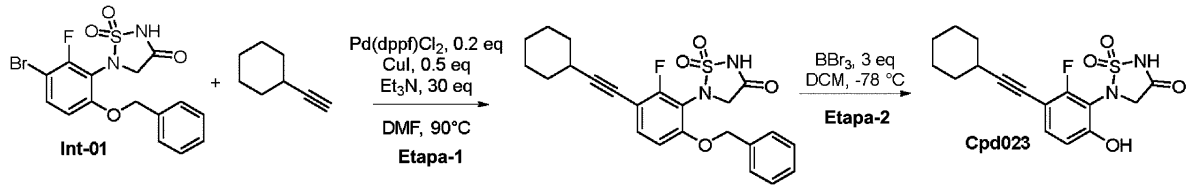
Etapa-2: A una solución agitada de 3-((4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil) etinil) pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 0,623 mmol, 1 eq) en DCM (15 ml) se añadió BBr_3 (1 M en DCM, 3,11 ml, 3,11 mmol, 5 eq) gota a gota a -78 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó después a la misma temperatura. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con 7 M de una solución de amoníaco en MeOH a -78 °C y después se concentró a presión reducida para lograr un residuo crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN en H_2O (0-30 %). El compuesto obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: UniHybrid C18 (150*25 mm, 8 µm). Fase móvil A: 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/5, 2/5, 10/30, 12,8/30, 13/100, 17/100, 17,02/5, 20/5. Flujo: 18 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 18 mg de 1,1-dióxido

de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-3-il-etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanquecino. LC-MS (LC-A): r.t. = 1,02 min (99,4 %); m/z 340 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,19 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 3,94 (s, 2H) 3,25-2,93 (m, 5H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H)

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -113,6 (d).

Ejemplo 6: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-(ciclohexiletinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd023**)



Etapa-1: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (300 mg, 0,72 mmol), etinilciclohexano (313 mg, 2,89 mmol, 4 eq) y trietilamina (3,02 ml, 21,68 mmol, 30 eq) en DMF (6 ml) se desgasificó durante 20 min con Ar. Después, se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (106 mg, 0,144 mmol, 0,2 eq) seguido de CuI (69 mg, 0,361 mmol, 0,5 eq) a TA y la mezcla de reacción resultante se agitó después a 90 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (10-12 %) para rendir 231 mg de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-(ciclohexiletinil)-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como una goma marrón. LC-MS (LC-R): r.t. = 2,04 min; m/z 441 $[M-H]^-$

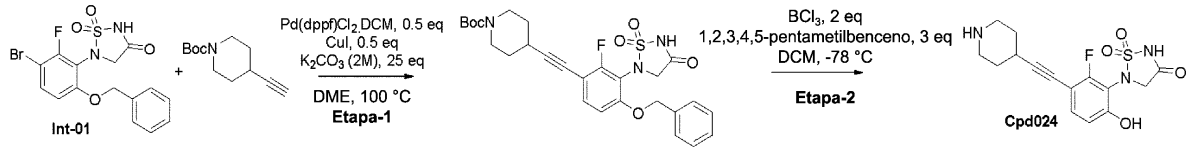
Etapa-2: A una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-(ciclohexiletinil)-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (230 mg, 0,520 mmol, 1 eq) en DCM (7 ml) se añadió

BBr_3 (1 M en DCM, 1,56 ml, 1,56 mmol, 3 eq) gota a gota a -78 °C y la solución resultante se agitó después a la misma temperatura. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ ac. a -78 °C, después se dejó calentar a TA. Los volátiles se evaporaron y la solución acuosa restante se liofilizó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN en H_2O (0-35 %) para rendir 72 mg de 1,1-dióxido de 5-(3-(ciclohexiletinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanquecino. LC-MS (LC-E): r.t. = 3,54 min (97,2 %); m/z 351 $[M-H]^-$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,84 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 4H), 1,50-1,33 (m, 6H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -114,0 (s).

Ejemplo 7: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(piperidin-4-iletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd024**)



Etapa-1: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (200 mg, 0,482 mmol, 1 eq) y K_2CO_3 (6 ml, 2 M de solución ac., 25 eq) en DME (6 ml) se desgasificó durante 10 minutos con Ar. Fenilacetileno (0,26 g, 2,41 mmol, 5 eq), CuI (46 mg, 0,240 mmol, 0,5 eq) y el complejo $Pd(dppf)Cl_2$-DCM (197 mg, 0,241 mmol, 0,5 eq) se añadieron después y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con DCM y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con 30 % de MeOH-DCM.

Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (0-15 %) para rendir 150 mg de 1,1-dióxido de 5-(2-(benciloxi)-6-fluoro-4-(feniletilino)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido marrón.

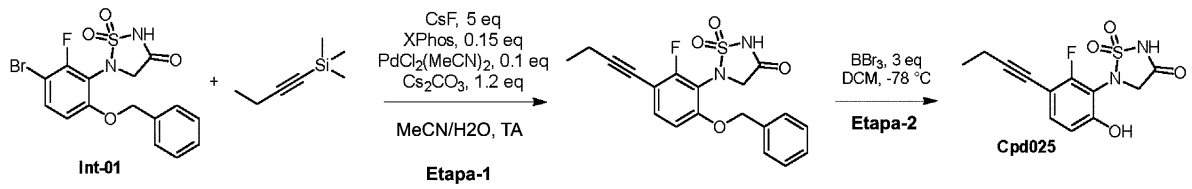
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,48 (d, 2 H), 7,35-7,29 (m, 4 H), 6,91-6,88 (m, 1 H), 5,19 (s, 2H), 4,09 (bs, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,58 (bs, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 2,9 (s, 1 H), 1,79 (s, 2 H), 1,55-1,49 (m, 1 H), 1,40 (s, 9 H).

Etapa-2: A una solución agitada de 4-((4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil)etinil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (85 mg, 0,194 mmol, 1 eq) en DCM (1 ml) a -78 °C se añadió 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (86 mg, 0,58 mmol, 3 eq) y BCl_3 (0,39 ml, 0,39 mmol, 1 M de solución en DCM, 2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua, se dejó alcanzar a TA y los volátiles se eliminaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: YMC-Actus C18 (20*250 mm, 5 µm). Fase móvil A: 20 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/5, 8/5, 30/55, 31/95, 33/95, 34/5, 36/5. Flujo: 16 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 18 mg de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(piperidin-4-iletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como una goma blanquecina.

LC-MS (LC-G): r.t. = 1,53 min (97,7 %); m/z 354 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8,60 (bs, 2 H), 7,20 (t, 1 H), 6,66 (d, 2 H), 3,94 (s, 2H), 3,16-3,15 (m, 2 H), 3,02-2,96 (m, 3 H), 2,02-1,96 (m, 2 H), 1,76-1,71 (m, 2 H).

Ejemplo 8: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-(but-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd025**)



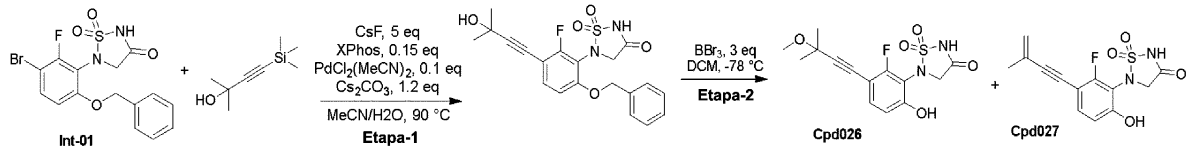
Etapa-1: Una solución de 5-(6-benciloxi-3-bromo-2-fluorofenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (203 mg, 0,49 mmol, 1 eq), CsF (383 mg, 2,44 mmol, 5 eq), $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (13 mg, 0,049 mmol, 0,1 eq), Cs_2CO_3 (193 mg, 0,59 mmol, 1,2 eq) y XPhos (35 mg, 0,073 mmol, 0,15 eq) en CH_3CN (6,1 ml) y H_2O (0,050 ml) se desgasificó con Ar. 1-(trimetilsilil)-1-butino (0,35 ml, 2,44 mmol) se añadió después y la mezcla resultante se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con 1 M de una solución de $NaHSO_4$ ac. La capa orgánica se separó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (2-12 %) para rendir 139 mg de 5-(6-benciloxi-3-but-1-inil-2-fluorofenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido beige. LC-MS (LC-N): r.t. = 1,22 min; m/z 389 $[M+H]^+$, 387 $[M-H]^-$

Etapa-2: Una solución de 5-(6-benciloxi-3-but-1-inil-2-fluorofenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (131 mg, 0,34 mmol, 1 eq) en DCM (5 ml), se enfrió a -78 °C, se trató con BBr_3 (0,097 ml, 1,01 mmol, 3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con una mezcla 8:2 de DCM/3 N de una solución de amoníaco en MeOH a -78 °C. La mezcla de reacción se particionó entre agua y DCM, y el pH de la capa ac. se ajustó a 2 mediante la adición de 1 M de una solución de $NaHSO_4$. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con MeOH en DCM

(2-16 %). El compuesto obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18 (19*100 mm, 5 µm). Fase móvil A: 25 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN:MeOH (50:50). Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/25, 1/25, 7/95, 9,8/95, 10/25, 12/25. Flujo: 20 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 17 mg de 1,1-dióxido de 5-(3-(but-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanco. LC-MS (LC-H): r.t. = 2,38 min (99,0 %); m/z 299 $[M+H-NH_3]^+$, 297 $[M-H-NH_3]^-$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,89 (s, 1H), 6,88 - 7,31 (m, 5H), 6,64 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,42 (q, 2H), 1,16 (t, 3H)

Columna: XBridge C18 (19*100 mm, 5 µm). Fase móvil A: 25 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Móvil

Ejemplo 9: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd026**) y 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-metilbut-3-en-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd027**)



Etapa-1: Una solución de 5-(6-bencilo-xi-3-bromo-2-fluorofenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (250 mg, 0,60 mmol, 1 eq), 2-metil-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ol (495 mg, 3,0 mmol, 3 eq), $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (16 mg, 0,060 mmol, 0,1 eq), Cs_2CO_3 (238 mg, 0,72 mmol, 1,2 eq) y XPhos (43 mg, 0,090 mmol, 0,15 eq) en una mezcla de CH_3CN (6,0 ml) y H_2O (0,020 ml) se desgasificó y se volvió a rellenar con Ar. CsF (471 mg, 3,01 mmol, 5 eq) se añadió después y la mezcla se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo LC-MS), la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con 1 M de una solución de $NaHSO_4$ ac. La capa orgánica se separó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se

concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (1-16 %) para rendir 173 mg de 5-[6-benciloxi-2-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido beige. LC-MS (LC-O): r.t. = 1,12 min; m/z 401 $[M+H- H_2O]^+$, 417 $[M-H]^-$

Etapa-2: Una solución de 5-[6-bencilo-xi-2-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (173 mg, 0,41 mmol, 1 eq) en DCM seco (8,0 ml), se enfrió a -78 °C, se trató con BBr_3 (0,119 ml, 1,24 mmol, 3 eq) y después se agitó a -78 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con una mezcla 8:2 de DCM/3 N de una solución de amoníaco en MeOH a -78 °C. La mezcla de reacción se particionó entre agua y DCM, y el pH de la capa ac. se ajustó a 2 mediante la adición de 1 M de una solución de $NaHSO_4$. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (2-16 %) para proporcionar una mezcla de los 2 compuestos del título. La mezcla se purificó además mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18 (19*100 mm, 5 µm). Fase móvil A: 25 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN:MeOH (50:50). Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/25, 1/25, 7/95, 9,8/95, 10/25, 12/25. Flujo: 20 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 8 mg de 5-[2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)fenil]-1λ^6,2,5-tiadiazolidina-1,1,3-triona como un sólido blanco y 6 m de 5-[2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-metilbut-3-en-1-in-1-il)fenil]-1λ^6,2,5-tiadiazolidina-1,1,3-triona como un sólido blanco.

Análisis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd026**).

LC-MS (LC-C): r.t. = 2,82 min (98,7 %); m/z 311 $[M+H-CH_3OH]^+$, 341 $[M-H-]^-$

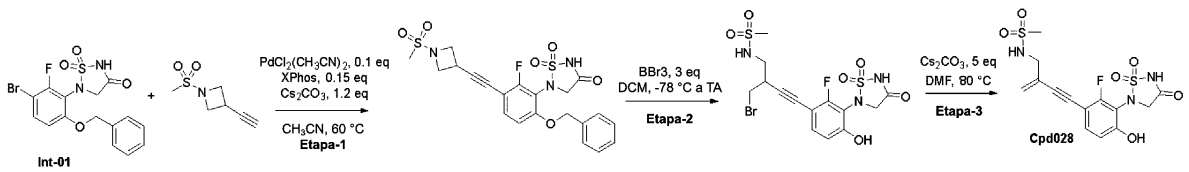
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,22 (t, 1H), 7,09 (brs., 2H), 6,67 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,30 (brs, 3H), 1,46 (s, 6H)

Análisis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-metilbut-3-en-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd027**).

LC-MS (LC-C): r.t. = 3,16 min (98,0 %); m/z 311 $[M+H]^+$, 309 $[M-H-]^-$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,25 (t, 1H), 7,10 (brs., 1H), 6,69 (d, 1H), 5,37 (brs., 2H), 3,96 (s, 2H), 1,94 (s, 3 H)

Ejemplo 10: Síntesis de N-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-metilenbut-3-in-1-il)metanosulfonamida (**Cpd028**)



Etapa-1: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (500 mg, 1,20 mmol, 1 eq), 3-etinil-1-(metilsulfonil)azetidina (575 mg, 3,61 mmol, 3 eq) y Cs_2CO_3 (471 mg, 1,44 mmol, 1,2 eq) en CH_3CN (15 ml) se desgasificó durante 10 min con Ar. Se añadió $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (15,6 mg, 0,060 mmol, 0,05 eq) seguido de XPhos (86 mg, 0,18 mmol, 0,15 eq) a TA y la mezcla de reacción resultante se agitó después a 60 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa C18 eluido con un gradiente de CH_3CN en H_2O (22-25 %) para rendir 400 mg de 1,1-dióxido

de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-((1-(metilsulfonil) azetidin-3-il) etinil) fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanquecino. LC-MS (LC-Q): r.t. = 1,93 min; m/z 494 $[M+H]^+$

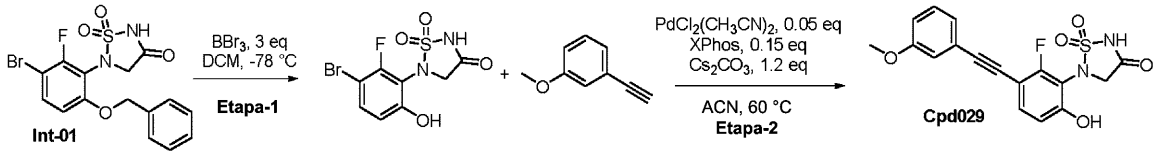
Etapa-2: Una solución de 1,1-dióxido de 5-(6-(bencilo-xi)-2-fluoro-3-((1-(metilsulfonil) azetidin-3-il) etinil) fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (300 mg, 0,60 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml), se enfrió a -78 °C, se trató gota a gota con una solución de BBr_3 (1 M en DCM, 3,64 ml, 3,64 mmol, 6 eq). La mezcla de reacción se dejó después calentar a TA y se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ sat. (6 ml) y se concentró a presión reducida para lograr el compuesto crudo N-(2-(bromometil)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil) but-3-in-1-il) metanosulfonamida (300 mg) como un sólido marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (LC-M): r.t. = 1,31 min; m/z 484 $[M-H]^-$

Etapa-3: A una solución de N-(2-(bromometil)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil) but-3-in-1-il) metanosulfonamida (300 mg, 0,61 mmol, 1 eq) en DMF (7 ml) se añadió Cs_2CO_3 (1 g, 3,09 mmol, 5 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó después a 80 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18) eluido con un gradiente de CH_3CN en H_2O (22-25 %). El compuesto obtenido se purificó además mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna: LUNA C18 (250*21,2 mm, 5 µm). Fase móvil A: 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/15, 2/15, 10/35, 12,2/35, 12,3/98, 17/98, 17,1/15, 20/15. Flujo: 16 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 20 mg de N-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-metilenobut-3-in-1-il)metanosulfonamida como un sólido blanquecino. LC-MS (LC-A): r.t. = 1,31 min (96,7 %); m/z 402 $[M-H]^-$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,28 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,61-5,55 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,94 (s, 3H)

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -112,7 (d).

Ejemplo 11: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((3-metoxifenil)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd029**)



Etapa-1: A una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (3 g, 7,23 mmol, 1 eq) en DCM (50 ml) se añadió BBr_3 (1 M en DCM, 21,7 ml, 21,7 mmol, 3 eq) gota a gota a -78 °C y la solución resultante se agitó a -78 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con 7 M de una solución de NH_3 en MeOH a -78 °C y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN en H_2O (10-20 %) para rendir 2,2 g de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(4-metilpent-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanquecino.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,79 (brs, 2H), 7,39 (t, 1H), 6,69 (dd, 1H), 3,98 (s, 2H)

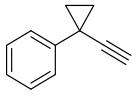
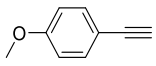
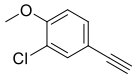
Etapa-2: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(3-bromo-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (250 mg, 0,77 mmol, 1,0 eq), 1-etinil-3-metoxibenceno (305 mg, 2,31 mmol, 3,0 eq) y Cs_2CO_3 (300 mg, 0,92 mmol, 1,2 eq) en CH_3CN (10 ml) se desgasificó con Ar durante 10 min. Después, $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (9,9 mg, 0,038 mmol, 0,05 eq) y XPhos (55 mg, 0,115 mmol, 0,15 eq) se añadieron y la mezcla resultante se agitó a 60 °C. Una vez completada la reacción,

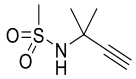
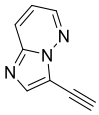
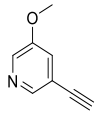
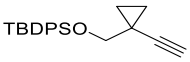
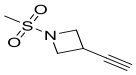
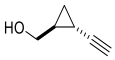
(monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN en H_2O (40-45 %). El compuesto obtenido se purificó además mediante HPLC preparativa (columna: X-SELECT CSH C18 (19*150 mm, 5 µm). Fase móvil A: 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/20, 2/20, 10/50, 12/50, 12,1/98, 15/98, 15,1/20, 18/20. Flujo: 15 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 21 mg de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((3-metoxifenil)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanquecino. LC-MS (LC-F): r.t. = 4,63 min (98,8 %); m/z 375 $[M-H]^-$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,37-7,30 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,98 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

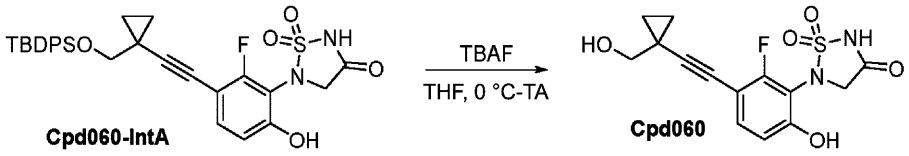
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -112,8 (d).

Los compuestos siguientes se prepararon de manera similar al compuesto **Cpd029** (mediante el uso del reactivo alquino apropiado en la etapa-2 y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica). Los reactivos están disponibles comercialmente o se sintetizan como se describe en la sección "Ejemplos de intermedios y su preparación".

Reactivo de la etapa-2	Solvente de la etapa-2	de temp. Etapa-2	Compuesto
	CH_3CN	60 °C	**Cpd030**
	CH_3CN	60 °C	**Cpd031**
	CH_3CN	60 °C	**Cpd032**
	DMA	80 °C	**Cpd033**
	CH_3CN	60 °C	**Cpd034**

	CH_3CN	60 °C	**Cpd049**
	CH_3CN	60 °C	**Cpd050**
	CH_3CN	90 °C	**Cpd052**
	CH_3CN	60 °C	**Cpd058**
	CH_3CN	60 °C	**Cpd060-IntA**
	CH_3CN	60 °C	**Cpd062**
	CH_3CN	60 °C	**Cpd072**
	CH_3CN	90 °C	**Cpd083**
	CH_3CN	50 °C	**Cpd105**

El **Cpd060** se puede obtener del **Cpd060-IntA** siguiendo el siguiente procedimiento:



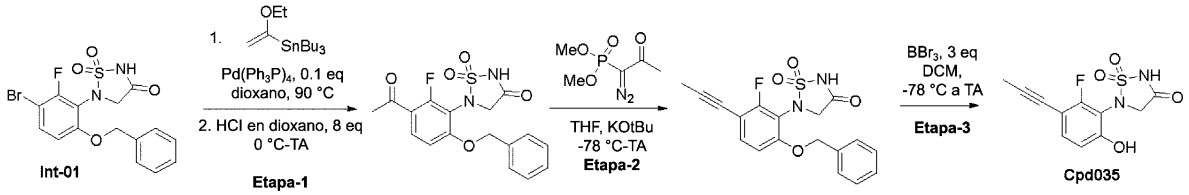
Una solución del **Cpd060-IntA** (225 mg, 0,389 mmol, 1,0 eq) en THF (5 ml), a 0 °C, se trató con 1 M de una solución de TBAF en THF (0,583 ml, 0,583 mmol, 1,5 eq). La mezcla de la reacción se dejó después alcanzar TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se evaporó y el compuesto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: LUNA C18 (21,2*250 mm, 5 µm). Fase móvil A: 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/5,2/5,10/40,12/40,12,1/98,17/98,17,1/5,19/5. Flujo:

15 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 6 mg de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona.

LC-MS (LC-A): r.t. = 1,23 min (97,6 %); m/z 339 $[M-H]^-$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,16 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,90 (t, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,42 (d, 2H), 0,85 (brs, 4H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -113,7 (d).

Ejemplo 12: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(prop-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd035**)



Etapa-1: Una solución de 1,1-dióxido de 5-(6-(bencilo-xi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (800 mg, 1,83 mmol, 1 eq) y tributil(1-etoxivinil)estannano (1,30 ml, 3,85 mmol, 2 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con Ar durante 10 min. Pd(PPh3)4 (223 mg, 0,193 mmol, 0,1 eq) se añadió a TA y la mezcla de reacción resultante se agitó después a 90 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se trató con 4 M de HCl en dioxano (4 ml) a 0 °C y después se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN en H_2O (30-36 %) para rendir 450 mg de 1,1-dióxido de 5-(3-acetil-6-(bencilo-xi)-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanquecino. LC-MS (LC-U): t.r. = 0,65 min; m/z 377 $[M-H]^-$

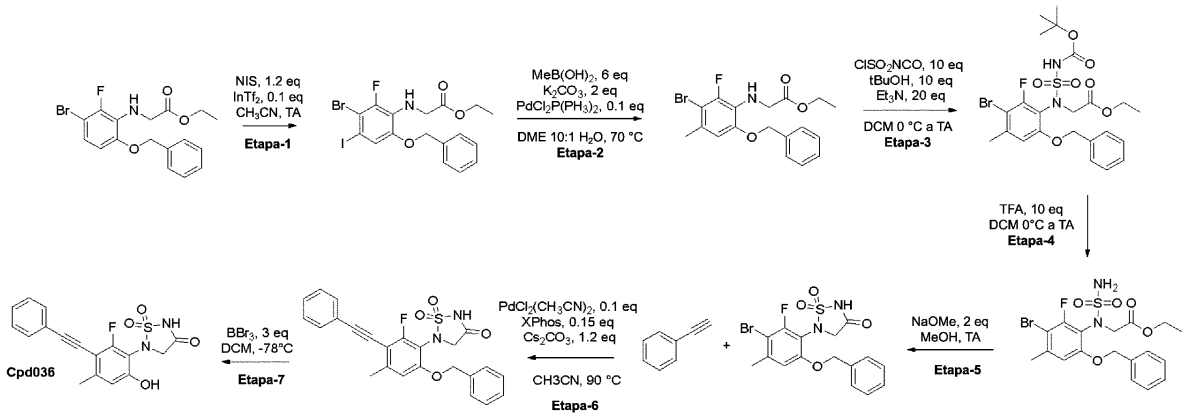
Etapa-2: A una solución agitada de (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (203 mg, 1,06 mol, 2 eq) en THF (5 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (1 M en THF, 3,17 ml, 3,17 mol, 6 eq) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min y después se trató gota a gota con una solución de 1,1-dióxido de 5-(3-acetil-6-(bencilo-xi)-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (200 mg, 0,529 mol, 1 eq) en THF (5 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó después agitar a TA. Una vez completada la reacción (monitorización por TLC), la mezcla de reacción se aplacó con agua helada (2 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN en H_2O (25 %) para rendir 100 mg de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-(prop-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido marrón. LC-MS (LC-U): r.t. = 0,77 min; m/z 373 $[M-H]^-$

Etapa-3: A una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-(prop-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (200 mg, 0,534 mmol, 1 eq) en DCM (20 ml) se añadió BBr_3 (1 M en DCM, 1,60 ml, 1,60 mmol, 3 eq) a -78 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó después a -78 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con 7 M de una solución de NH_3 en MeOH a -78 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN en H_2O (0-12 %). El compuesto obtenido crudo (70 mg) se purificó además mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18 (19*150 mm, 5 µm). Fase móvil A: 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/15, 2/15, 10/55, 13/55, 13,1/100, 16/100, 16,02/15, 19/15. Flujo: 15 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 5 mg de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(prop-1-in-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido marrón pálido. LC-MS (LC-D): r.t. = 2,45 min (95,1 %); m/z 283 $[M-H]^-$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,17 (t, 1H), 6,64 (dd, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,04 (s, 3H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -114,4 (d).

Ejemplo 13: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-4-metil-3-(feniletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd036**)



Etapa-1: En un matraz protegido de la luz (papel de aluminio), una mezcla agitada de 2-(6-benciloxi-3-bromo-2-fluoro-anilino)acetato de etilo (221 mg, 0,58 mmol, 1 eq) y trifluorometanosulfonato de indio(III) (33 mg, 0,058 mmol, 0,1 eq) en CH_3CN (4,4 ml) se trató por porciones con N-yodosuccinimida (159 mg, 0,69 mmol, 1,2 eq) y la mezcla resultante se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción cruda se vertió sobre agua con hielo. Se añadió 5 ml de una solución ac. de $Na_2S_2O_3$ sat. y la mezcla se particionó con EtOAc. La capa acuosa se volvió a extraer nuevamente dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc en PE (0-10 %) para rendir 200 mg de 2-(6-benciloxi-3-bromo-2-fluoro-4-yodo-anilino)acetato de etilo como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,51-7,45 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 5,47 (td, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,10-3,99 (m, 4H), 1,14 (t, 3H).

Etapa-2: A una suspensión agitada de 2-(6-benciloxi-3-bromo-2-fluoro-4-yodo-anilino)acetato de etilo (670 mg, 1,32 mmol, 1 eq), ácido metilborónico (488 mg, 7,91 mmol, 6 eq) y K_2CO_3 (364 mg, 2,64 mmol, 2 eq) en una mezcla previamente desgasificada 5:1 de monoglimo (13,2 ml) y H_2O (2,7 ml) se añadió (en atmósfera de Ar) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (94 mg, 0,13 mmol, 0,1 eq) y la mezcla resultante se calentó hasta 70 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción cruda se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de celite. El licor se particionó después con una solución ac. de $NaHCO_3$ sat. y la capa acuosa se volvió a extraer dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc en PE (0-10 %) para rendir 332 mg de 2-(6-benciloxi-3-bromo-2-fluoro-4-metil-anilino)acetato de etilo como un aceite incoloro. LC-MS (LC-O): r.t. = 1,82 min; m/z 396 $[M+H]^+$

Etapa-3: Una solución agitada de 2-metilpropan-2-ol (0,790 ml, 8,33 mmol, 10 eq) en DCM seco (8,3 ml) se trató lentamente a 0 °C y en una atmósfera de Ar con clorosulfonil isocianato (0,740 ml, 8,33 mmol, 10 eq) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 min a 0 °C. Una solución previamente preparada de 2-(6-benciloxi-3-bromo-2-fluoro-4-metil-anilino)acetato de etilo (330 mg, 0,83 mmol, 1 eq) y trietilamina (2,3 ml, 16,66 mmol, 20 eq) en 5 ml de DCM seco se añadió después gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción cruda se diluyó con DCM y se particionó con agua helada. La capa acuosa se volvió a extraer nuevamente dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con 1 M de una solución ac. de $NaHSO_4$, con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 480 mg de 2-[6-benciloxi-3-bromo-N-(terc-

butoxicarbonilsulfamoil)-2-fluoro-4-metil- anilino]acetato de etilo como un aceite incoloro que cristalizó al dejarlo en reposo. LC-MS (LC-O): r.t. = 1,64 min; m/z 573, 575 $[M-H]^-$

Etapa-4: Una solución agitada de 2-[6-benciloxi-3-bromo-N-(terc-butoxicarbonilsulfamoil)-2-fluoro-4-metil-anilino]acetato de etilo (480 mg, 0,83 mmol, 1 eq) en DCM seco (8,3 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con TFA (0,638 ml, 8,34 mmol, 10 eq); la mezcla resultante se agitó después a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla cruda se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con DCM, se particionó con una solución ac. de $NaHCO_3$ sat. y la capa acuosa se volvió a extraer dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para rendir 395 mg de 2-(6-benciloxi-3-bromo-2-fluoro-4-metil-N-sulfamoil-anilino)acetato de etilo como un aceite de jengibre que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (LC-O): r.t. = 1,57 min; m/z 475, 477 $[M-H]^-$

Etapa-5: Una mezcla agitada de 2-(6-benciloxi-3-bromo-2-fluoro-4-metil-N-sulfamoil-anilino)acetato de etilo (400 mg, 0,84 mmol, 1 eq) en MeOH seco (5,6 ml) se trató con 25 % en peso de una solución de NaOMe (0,385 ml, 1,68 mmol, 2 eq) y la mezcla resultante se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla cruda se vertió sobre hielo picado. El pH se ajustó después a ~2 con 1 N de una solución ac. de HCl y la capa acuosa resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (0-15 %). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron y el residuo se trituró en Et_2O para rendir 180 mg de 5-(6-benciloxi-3-bromo-2-fluoro-4-metil-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un polvo gris claro. LC-MS (LC-N): r.t. = 1,16 min; m/z 427, 429 $[M-H]^-$

Etapa-6: A una mezcla agitada de 5-(6-benciloxi-3-bromo-2-fluoro-4-metil-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (120 mg, 0,28 mmol, 1 eq), fenilacetileno (0,094 ml, 0,84 mmol, 3 eq) y Cs_2CO_3 (110 mg, 0,34 mmol, 1,2 eq) en CH_3CN desgasificado (2,8 ml) se añadieron en atmósfera inerte, XPhos (20 mg, 0,042 mmol, 0,15 eq) y $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (7,3 mg, 0,028 mmol, 0,1 eq) y la mezcla resultante se calentó hasta 90 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla cruda se diluyó con DCM y se filtró a través de un lecho de celite. El licor se particionó después con agua. La capa acuosa se acidificó a un valor de pH de ~4 al añadir 1 M de una solución ac. de $NaHSO_4$ y se extrajo tres veces con DCM. Los extractos clorados combinados se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (0-10 %) para rendir 40 mg de 5-[6-benciloxi-2-fluoro-4-metil-3-(2-feniletinil)fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido amarillo pálido. LC-MS (LC-N): r.t. = 1,37 min; m/z 451 $[M+H]^+$, 449 $[M-H]^-$

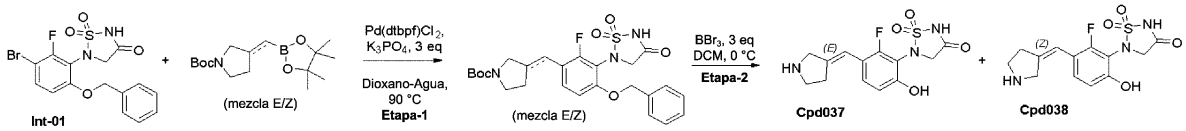
Etapa-7: Una solución agitada de 5-[6-benciloxi-2-fluoro-4-metil-3-(2-feniletinil)fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (40 mg, 0,089 mmol, 1 eq) en DCM seco (8,9 ml) se trató con BBr_3 (0,026 ml, 0,27 mmol, 3 eq) gota a gota a -78 °C y después se agitó a la misma temperatura. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla cruda se inactivó con 10 ml de 10:1 de una solución de DCM/MeOH y la solución resultante se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18) eluido con un gradiente de CH_3CN en H_2O (0-50 %) para rendir 22 mg de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-4-metil-3-(feniletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un polvo blanco fino. LC-MS (LC-I): r.t. = 2,27 min (92,2 %); m/z 359 $[M-H]^-$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,94 (s, 1H), 7,60-7,48 (m, 2H), 7,48-7,33 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

Los compuestos siguientes se prepararon de manera similar al compuesto **Cpd036** (mediante el uso del reactivo alquino apropiado en la etapa-6 y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica).

Reactivo de la etapa-6	Solvente de la etapa-6	de temp. Etapa-6	Compuesto
	CH_3CN	90 °C	**Cpd063**

Ejemplo 14: Síntesis de 1,1-dióxido de (E)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-3-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd037**) y 1,1-dióxido de (Z)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-3-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd038**)



Etapa-1: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (400 mg, 0,963 mmol, 1 eq), -3-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metileno)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (mezcla (*E-Z*), 447 mg, 1,45 mmol, 2,4 eq) y K_3PO_4 (613 mg, 2,89 mmol, 3 eq) en una mezcla previamente desgasificada de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se desgasificó con Ar durante 15 min. $Pd(dtbpf)Cl_2$ (63 mg, 0,096 mmol, 0,1 eq) se añadió a TA y la solución se desgasificó nuevamente durante otros 5 min. La mezcla de reacción resultante se agitó después a 90 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA, se inactivó con agua helada (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (0-10 %) para rendir 430 mg de -3-(4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorobenciliden)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como una mezcla E/Z. LC-MS (LC-A): r.t. = 2,28 min; m/z 516 $[M+H]^+$

Etapa-2: Una solución agitada de una mezcla E/Z de -3-(4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorobenciliden)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo de la etapa-1 (400 mg, 0,77 mmol, 1 eq) en DCM (20 ml) se trató con BBr_3 (1 M en DCM, 2,32 ml, 2,33 mmol, 3 eq) gota a gota a 0 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con 7 M de una solución de NH_3 en MeOH a 0 °C y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (ejecución 1-columna: YMC Triart C18 (19*250 mm, 5 µm). Fase móvil A: 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/5, 2/5, 8/25, 12/25, 12,1/100, 14/100, 14,1/5, 20/5. Flujo: 17 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 43 mg de 1,1-dióxido de (E)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-3-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona y una segunda fracción mixta (67 mg, sólido amarillo) que se purificó nuevamente mediante HPLC preparativa (ejecución 2 - columna: YMC Hydrosphere C18 (20*250 mm, 5 µm). Fase móvil A: 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN:MeOH (50:50). Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/10, 2/10, 10/20, 15/90, 17/90, 17,2/10, 20/10. Flujo: 17 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 25 mg de 1,1-dióxido de (Z)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-3-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanquecino.

Análisis de 1,1-dióxido de (E)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-3-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd037**)

LC-MS (LC-J): r.t. = 2,01 min (98,3 %); m/z 328 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8,68-8,60 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,86 (brs, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,69-2,65 (m, 2H)

19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -120,2 (d)

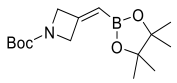
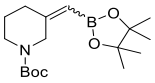
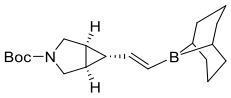
Análisis de 1,1-dióxido de (Z)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-3-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd038**)

LC-MS (LC-J): r.t. = 2,07 min (98,5 %); m/z 328 $[M+H]^+$

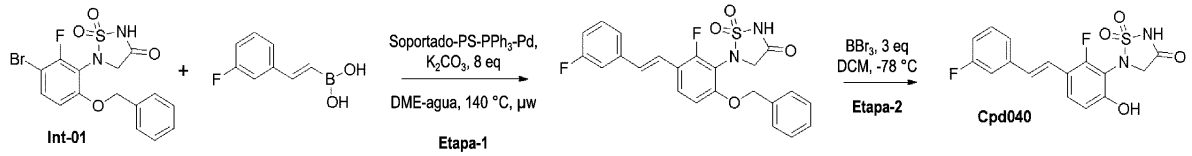
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8,98 (brs, 3H), 7,06 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,77 (t, 2H)

19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -119,5 (d).

El siguiente compuesto se preparó de manera similar al compuesto **Cpd037** (mediante el uso del reactivo apropiado, catalizador, base, solvente, temperatura de reacción y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica).

Reactivo de la etapa-1	Catalizador/Base/Solvente/Temp. Etapa-1	Compuesto
	$Pd(dppf)Cl_2/K_3PO_4$/dioxano-H_2O/90 °C	**Cpd039**
 (mezcla *E/Z*)	$Pd(dtbpf)Cl_2/K_3PO_4$/dioxano-H_2O/90 °C	**Cpd095, Cpd096**
	$Pd(dtbpf)Cl_2/K_3PO_4$/dioxano-H_2O/80 °C	**Cpd112**

Ejemplo 15: Síntesis de 1,1-dióxido de (E)-5-(2-fluoro-3-(3-fluoroestiril)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd040**)



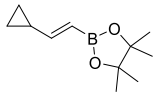
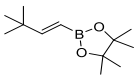
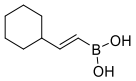
Etapa 1: En un vial, una mezcla de ácido [(*E*)-2-(3-fluorofenil)vinil]borónico (179 mg, 1,06 mmol, 2 eq), 5-(6-benciloxi-3-bromo-2-fluorofenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (220 mg, 0,53 mmol, 1 eq), K_2CO_3 (575 mg, 4,16 mmol, 8 eq) y PS-PPh_3-Pd soportado (Biotage 0,12 mmol/g) (200 mg, 0,024 mmol, 0,05 eq) en una mezcla de DME (11 ml) y H_2O (3 ml) se desgasificó y se volvió a llenar con Ar. Este proceso se repitió 3 veces y el vial se tapó. La mezcla resultante se agitó después en un horno microondas a 140 °C durante 30 min. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a ~2 mediante la adición de 1 M de una solución de $NaHSO_4$ y los sólidos se filtraron. El filtrado se particionó después entre H_2O y EtOAc. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (2-20 %) para rendir 132 mg de 5-[6-benciloxi-2-fluoro-3-[(E)-2-(3-fluorofenil)vinil]fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanco. LC-MS (LC-P): r.t. = 1,86 min; m/z 457 $[M-H]^-$

Etapa 2: Una solución de 5-[6-benciloxi-2-fluoro-3-[(E)-2-(3-fluorofenil)vinil]fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (132 mg, 0,29 mmol, 1 eq) en DCM (5 ml) se trató con BBr_3 (0,083 ml, 0,87 mmol, 3 eq) gota a gota a -78 °C y la mezcla resultante se agitó a -78 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla se inactivó mediante la adición de una mezcla 8:2 de DCM y 3 N de una solución de NH_3 en MeOH. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. Después de la separación, la capa orgánica se extrajo dos

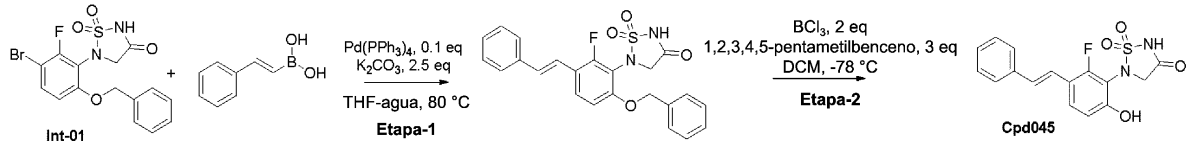
veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (2-18 %) para rendir 69 mg de 1,1-dióxido de (E)-5-(2-fluoro-3-(3-fluoroestiril)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanco. LC-MS (LC-H): r.t. = 3,08 min (98,9 %); m/z 367 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,80 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,49-7,33 (m, 3H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,02 (s, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al compuesto **Cpd040** (mediante el uso del reactivo apropiado, solvente, temperatura de reacción y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica).

Reactivo de la etapa-1	Catalizador/Base/Solvente/Temp. Etapa-1	Método de purificación	Compuesto
	PS-Pd-PPh_3 soportado/K_2CO_3/DME-H_2O/140 °C (µw)	cromatografía en columna sobre gel de sílice	**Cpd041**
	PS-Pd-PPh_3 soportado/K_2CO_3/DME-H_2O/140 °C (µw)	cromatografía en columna sobre gel de sílice	**Cpd042**
	PS-Pd-PPh_3 soportado/K_2CO_3/DME-H_2O/140 °C (µw)	HPLC prep.	**Cpd043**
	Pd(dtbpf)Cl_2/Cs_2CO_3/dioxano-H_2O/90 °C	HPLC prep.	**Cpd044**

Ejemplo 16: Síntesis de 1,1-dióxido de (E)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-estirilfenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd045**).



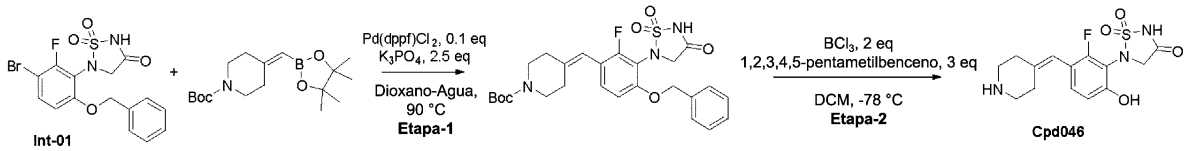
Etapa 1: A una solución desgasificada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (300 mg, 0,72 mmol, 1 eq) en una mezcla de THF (2 ml) y H_2O (0,5 ml) se añadieron ácido (*E*)-estirilborónico (160 mg, 1,08 mmol, 1,5 eq), K_2CO_3 (250 mg, 1,80 mmol, 2,5 eq) y $Pd(PPh_3)_4$ (84 mg, 0,072 mmol, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a 80 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo tres veces con 30 % de MeOH-DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (0-15 %) para rendir 140 mg de 1,1-dióxido de (E)-5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-estirilfenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanco.

$_1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,67-7,50 (m, 5H), 7,39-7,25 (m, 5H), 7,20 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,01 (s, 2H).

Etapa 2: A una solución agitada de 1,1-dióxido de (*E*)-5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-estirilfenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (100 mg, 0,228 mmol, 1 eq) en DCM (2 ml) a -78 °C se añadió 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (101 mg, 0,684 mmol, 3 eq) y BCl_3 (1 M de solución en DCM, 0,5 ml, 0,456 mmol, 2 eq). Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: YMC Actus Triart C18 (20*250 mm, 5 µm). Fase móvil A: 20 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: MeOH Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/20, 3/50, 22/80, 23/95, 25/95, 26/20, 30/20. Flujo: 16 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 27 mg de 1,1-dióxido de (E)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-estirilfenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanco. LC-MS (LC-K): r.t. = 2,85 min; m/z 347 $[M-H]^-$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,66 (bs, 1H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,37 (t, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,73 (d, 1H), 3,99 (s, 2H)

Ejemplo 17: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd046**)



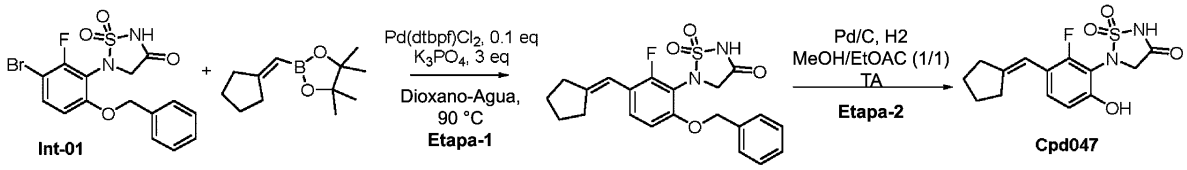
Etapa-1: Una solución agitada de 4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metileno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,722 mmol, 1 eq), K3PO4 (246 mg, 1,81 mmol, 2,5 eq) y 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (351 mg, 1,08 mmol, 1,5 eq) en una mezcla de 1,4-dioxano (4 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó durante 15 min en atmósfera de Ar y después se trató con $PdCl_2$(dppf) (53 mg, 0,072 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó después a 90 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con H_2O y EtOAc. La capa acuosa se volvió a extraer tres veces con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (0-15 %) para rendir 350 mg de 4-(4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorobenciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,48 (d, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,12 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,16 (d, 1H), 2,29-2,25 (m, 4H), 1,40 (s, 9H)

Etapa-2: A una solución agitada de 4-(4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorobenciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,376 mmol, 1 eq) en DCM (5 ml), se enfrió a -78 °C, se añadió 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (167 mg, 1,13 mmol, 3 eq) y BCl_3 (1 M de una solución en DCM, 0,75 ml, 0,75 mmol, 2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la reacción se inactivó con agua y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: YMC Actus Triart C18 (20*250 mm, 5 µm). Fase móvil A: 20 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/5, 3/5, 20/35, 21/95, 22/95, 23/5, 25/5. Flujo: 16 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona. LC-MS (LC-L): r.t. = 1,03 min; m/z 342 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,5 (bs, 1H), 8,6 (bs, 2H), 7,03 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,16-3,14 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 2H), 2,49-2,45 (m, 4H)

Ejemplo 18: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-(ciclopentilidenmetil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd047**).



Etapa 1: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (300 mg, 0,72 mmol, 1 eq), 2-(ciclopentilidenmetil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (301 mg, 1,45 mmol, 2 eq) y K_3PO_4 (461 mg, 2,17 mmol, 3,0 eq) en una mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (4 ml) se desgasificó con Ar durante 15 min. $PdCl_2$(dtbpf) (47 mg, 0,072 mmol, 0,1 eq) se añadió a TA y la mezcla de reacción resultante se agitó después a

90 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (0-15 %) para rendir 200 mg de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-(ciclopentilidenmetil)-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido marrón pálido. LC-MS (LC-T): r.t. = 0,91 min; m/z 415 $[M+H]^+$

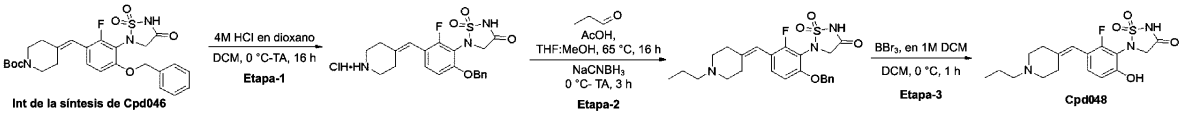
Etapa 2: A una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-(ciclopentilidenmetil)-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (170 mg, 0,4 mmol, 1 eq) en una mezcla de MeOH (5 ml) y EtOAc (5 ml) se añadió 10 % de Pd/C (125 mg) a TA, en atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se agitó en 1 atm de H_2 (globo). Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de papel filtro Whatman y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: X-BRIDGE C18 (19*150 mm, 5 µm). Fase móvil A: H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/20, 2/20, 10/65, 10,1/98, 13/98, 13,1/20, 17/20. Flujo: 14 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 23 mg de 1,1-dióxido de 5-(3-(ciclopentilidenmetil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona.

LC-MS (LC-E): r.t. = 3,40 min (99,9 %); m/z 325 $[M-H]^-$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,29 (brs, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,44-2,32 (m, 4H), 1,73-1,58 (m, 4H)

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -121,1 (d)

Ejemplo 19: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-propilpiperidin-4-iliden)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd048**).



Etapa-1: Una solución agitada de 4-(4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorobenciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (intermedio en la síntesis de Cpd046, 600 mg, 1,13 mmol, 1 eq) en DCM (15 ml), se enfrió a 0 °C, se trató con 4 M de HCl en dioxano (3,39 ml, 13,5 mmol, 12 eq) y la mezcla de reacción resultante se agitó después a TA. Una vez completada la reacción, (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O y el sólido obtenido se secó al vacío para proporcionar 550 mg de clorhidrato de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido marrón. LC-MS (LC-S): r.t. = 1,50 min; m/z 432 $[M-H]^-$

Etapa-2: A una solución agitada de clorhidrato de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (320 mg, 0,68 mmol, 1 eq) en 15 ml de una mezcla 1:1 de THF:MeOH, se añadió propionaldehído (397 mg, 6,84 mmol, 10 eq) seguido de AcOH (102 mg, 1,71 mmol, 2,5 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se trató con $NaBH_3(CN)$ (129 mg, 2,05 mmol, 3 eq) y después se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (10-30 %) para rendir 300 mg de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-((1-propilpiperidin-4-iliden)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona. LC-MS (LC-A): r.t. = 1,77 min; m/z 474 $[M+H]^+$

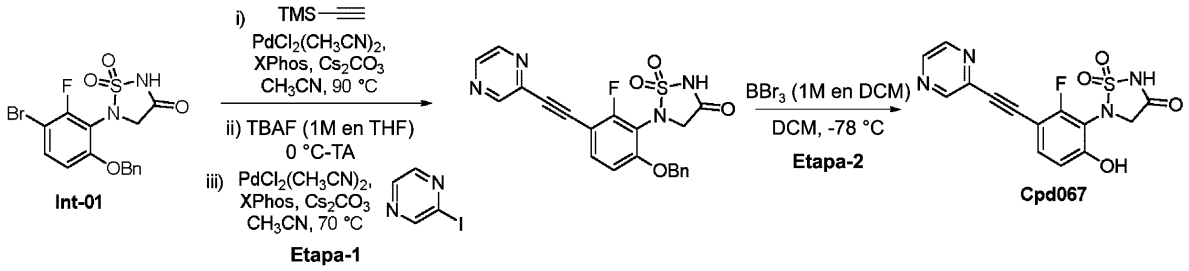
Etapa-3: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-((1-propilpiperidin-4-iliden)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (275 mg, 0,74 mmol, 1 eq) en DCM (15 ml) con BBr_3 (1 M en DCM, 1,47 ml, 1,47 mmol, 3 eq) gota a gota a 0 °C. Una vez

completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con 7 M de una solución de NH_3 en MeOH y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: LUNA C18 (25*150 mm, 5 µm). Fase móvil A: 0,1 % de FA en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/5, 2/5, 10/40, 13/40, 13,1/98, 17/98, 17,1/5, 20/5. Flujo: 16 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 17 mg de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-propilpiperidin-4-iliden)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanquecino. LC-MS (LC-A): r.t. = 1,15 min (96,8 %); m/z 384 $[M-H]^-$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,59 (s, 1H), 9,28 (brs, 1H), 7,21-6,95 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,06-2,90 (m, 4H), 2,70-2,57 (m, 3H), 2,42-2,39 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 2H), 0,91 (t, 3H)

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -118,3 (d).

Ejemplo 20: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirazin-2-iletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd067**)



Etapa-1: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (500 mg, 1,20 mmol, 1 eq), Cs_2CO_3 (470 mg, 1,45 mmol, 1,2 eq) en CH_3CN (20 ml) se desgasificó durante 10 min con Ar. Después, $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (31,2 mg, 0,12 mmol, 0,1 eq), seguido de XPhos (115 mg, 0,24 mmol, 0,2 eq) y acetileno

trimetilsililo (0,343 ml, 2,41 mmol, 2 eq) se añadieron a TA y la mezcla de reacción resultante se agitó después a 90 °C.

Una vez completada la reacción (monitoreo TLC y LC-MS: LC-MS (LC-U): r.t. = 0,92 min; m/z 433 $[M+H]^+$), la mezcla de reacción cruda que contiene 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-((trimetilsilil)etinil) fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se enfrió a 0 °C y se trató con TBAF (1 M en THF, 2,31 ml, 2,31 mmol, 2 eq) y la mezcla resultante se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC y LC-MS: LC-MS (LC-U): r.t. = 0,84 min; m/z 359 $[M–H]^–$), el crudo se desgasificó nuevamente durante 10 min con Ar y se trató con $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (36,0 mg, 0,139 mmol, 0,1 eq), XPhos (133 mg, 0,278 mmol, 0,2 eq) y 2-yodopirazina (572 mg, 2,77 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó después a 70 °C en un tubo sellado. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (2-10 %). Las fracciones que contienen el producto se purificaron además mediante cromatografía en columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN en agua (0-45 %) para rendir 350 mg de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-(pirazin-2-iletinil) fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido amarillo pálido. LC-MS (LC-M): r.t. = 1,88 min; m/z 437 $[M-H]^-$

Etapa-2: A una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-(pirazin-2-iletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (300 mg, 0,684 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) se añadió BBr_3 (1 M en DCM, 3,42 ml, 3,42 mmol, 5,0 eq) gota a gota a -78 °C y la solución resultante se agitó después a la misma temperatura. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con 7 M de una solución de amoníaco en MeOH a -78 °C y después se evaporó a presión reducida para lograr un residuo crudo, que se purificó mediante columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN en

H_2O (0-30 %). El compuesto obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: X-bridge C18 (19*150 mm, 5 µm). Fase móvil A: 10 mM de NH4HCO3 en H2O; Fase móvil B: CH3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/10, 2/10, 10/30, 14/30, 14,2/98, 17/98, 17,2/10, 20/10. Flujo: 14 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 21 mg de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirazin-2-iletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona. LC-MS (LC-A): r.t. = 1,27 min (99,1 %); m/z 349 $[M+H]^+$

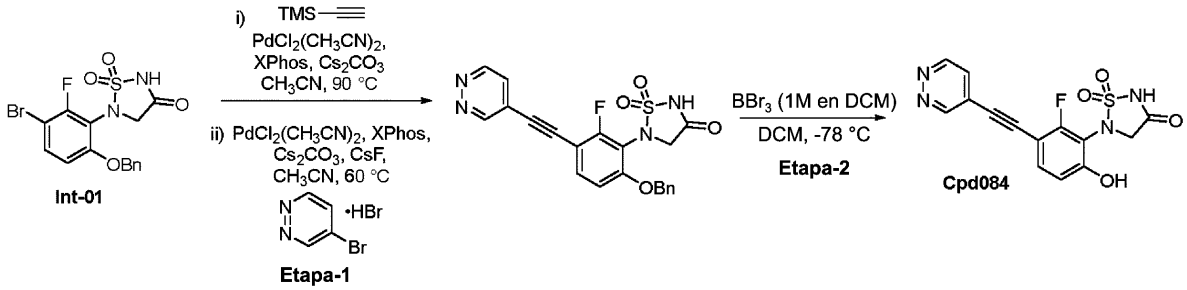
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8,84 (d, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 6,78 (d,1H), 3,98 (s, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -111,9 (d).

Los compuestos siguientes se prepararon de manera similar al compuesto **Cpd067** (mediante el uso del reactivo apropiado en la etapa-1 y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica).

Reactivo de la etapa-1	Compuesto
	**Cpd082**

Ejemplo 21: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(piridazin-4-iletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd084**)



Etapa-1: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (500 mg, 1,20 mmol, 1 eq), Cs_2CO_3 (588 mg, 1,81 mmol, 1,5 eq) en CH_3CN (10 ml) se desgasificó durante 10 min con Ar. Después, $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (31,2 mg, 0,12 mmol, 0,1 eq), seguido de XPhos (115 mg, 0,24 mmol, 0,2 eq) y acetileno trimetilsililo (0,51 ml, 3,61 mmol, 3 eq) se añadieron a TA y la mezcla de reacción resultante se agitó después a 90 °C.

Una vez completada la reacción (monitoreo TLC y LC-MS: LC-MS (LC-M): r.t. = 1,56 min; m/z 431 $[M-H]^-$), la mezcla de reacción cruda que contiene 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-((trimetilsilil)etinil) fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se trató con bromhidrato de 4-bromopiridazina (555 mg, 2,31 mmol, 2,0 eq), Cs_2CO_3 (377 mg, 1,16 mmol, 1,0 eq) y CsF (527 mg, 3,47 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente durante 10 min con Ar y después se trató con $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (30 mg, 0,116 mmol, 0,1 eq) seguido de XPhos (110 mg, 0,23 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó entonces a 60 °C en un tubo sellado. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN en agua (25-30 %) para rendir 350 mg de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-(piridazin-4-il-etinil) fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido amarillo pálido.

LC-MS (LC-O): r.t. = 1,76 min; m/z 437 $[M-H]^-$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,34 (dd, 1H), 9,28 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,39-7,29 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,01 (s, 2H).

Etapa-2: A una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-(piridazin-4-iletinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (300 mg, 1,02 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) se añadió

BBr_3 (1 M en DCM, 6,15 ml, 6,15 mmol, 6,0 eq) gota a gota a -78 °C y la solución resultante se agitó después a la misma temperatura. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con 7 M de una solución de amoníaco en MeOH a -78 °C y después se evaporó a presión reducida para lograr un residuo crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN en H_2O (30-35 %). El compuesto obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Luna C18 (21,2*250 mm, 5 µm). Fase móvil A: 10 mM de NH4HCO3 en H2O; Fase móvil B: CH3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/10, 2/10, 10/35, 10,5/35, 10,7/98, 16/98, 16,2/10, 20/10. Flujo: 14 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 79 mg de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(piridazin-4-iletinil) fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona.

LC-MS (LC-A): r.t. = 1,21 min (98,7 %); m/z 349 $[M+H]^+$

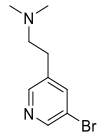
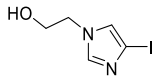
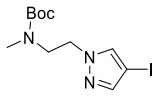
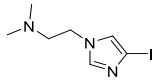
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,31 (dd, 1H), 9,26 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,44 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 3,98 (s, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -111,5 (d).

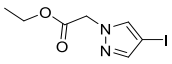
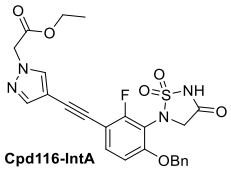
Los compuestos siguientes se prepararon de manera similar al compuesto **Cpd084** (mediante el uso del reactivo apropiado en la etapa-1 y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica).

La desbencilación final (desprotección del fenol) y la escisión del grupo protector lábil cuando sea aplicable se puede realizar con cualquier reactivo adecuado conocido por el experto en la técnica (p. ej., BBr_3 (puro o como solución en un solvente apropiado), BCl_3,…). Los reactivos están disponibles comercialmente o se sintetizan como se describe en la sección “Ejemplos de intermedios y su preparación”.

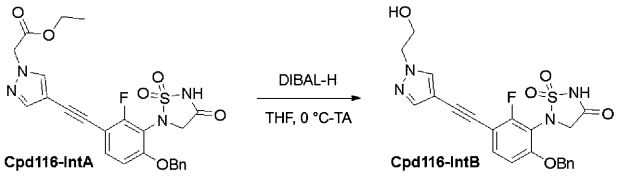
Reactivo de la etapa-1	Compuesto

	**Cpd085**
	**Cpd108**
	**Cpd109**
	**Cpd110**
	**Cpd111**

Cpd116-IntA se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 21 anterior.

Reactivo de la etapa-1	Compuesto
	 Cpd116-IntA LC-MS (LC-M): r.t. = 1,84 min; m/z 513 $[M+H]^+$

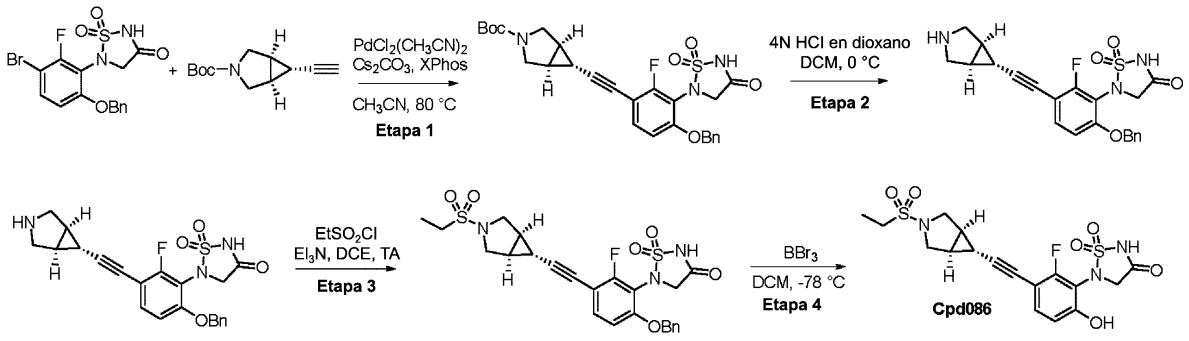
Cpd116-IntA se convirtió después en **Cpd116-IntB** de acuerdo con el procedimiento a continuación.



Una solución agitada de 2-(4-((4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil) etinil)-1H-pirazol-1-il) acetato de etilo (350 mg, 0,68 mmol, 1,0 eq) en THF (25 ml) se trató, a -78 °C, con 1 M de una solución de diisobutilaluminio hidruro en tolueno (1,37 ml, 1,37 mmol, 2,0 eq). Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH_4Cl (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml). Después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron y el filtrado se evaporó para lograr el **Cpd116-IntB** crudo que se usó como tal en la siguiente etapa. LC-MS (LC-W): r.t. = 1,59 min; m/z 471 $[M+H]^+$.

La desprotección de **Cpd116-IntB** de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 21 anterior proporcionó el compuesto final **Cpd116**.

Ejemplo 22: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-(((1R,5S,6S)-3-(etilsulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd086**)



Etapa-1: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (400 mg, 0,96 mmol, 1 eq), (1S,5R,6S)-6-etinil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (598 mg, 2,89 mmol, 3 eq) y Cs_2CO_3 (380 mg, 1,16 mmol, 1,2 eq) en CH_3CN (10 ml) se desgasificó durante 20 min con N_2. Después, se añadió $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$

(25 mg, 0,096 mmol, 0,1 eq) seguido de XPhos (69 mg, 0,14 mmol, 0,15 eq) a TA y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se lavó con EtOAc. El filtrado se particionó después entre agua, la capa acuosa se acidificó a un valor de pH de ~4 (mediante la adición de 1 M de una solución ac. de $NaHSO_4$) y se extrajo después con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (0-10 %) para rendir 320 mg de (1S,5R,6S)-6-[2-[4-benciloxi-2-fluoro-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)fenil]etinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo como un sólido gris claro.

LC-MS (LC-O): r.t. = 1,37 min; m/z 442 $[M\text{-}Boc+H]^+$, 540 $[M-H]^-$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,48 (d, 2 H), 7,43-7,23 (m, 4 H), 6,93 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 3,52 (d, 2 H), 3,40-3,23 (m, 2 H), 1,98 (br. s., 2 H), 1,38 (s, 9 H), 1,34-1,28 (m, 2 H).

Etapa-2: Una mezcla agitada de (1S,5R,6S)-6-[2-[4-benciloxi-2-fluoro-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)fenil]etinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,92 mmol) en DCM (6,2 ml) se trató gota a gota a 0 °C con 4 N de una solución de HCl en dioxano (1,4 ml, 5,54 mmol, 6 eq) y la mezcla resultante se agitó después a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en MeOH y se purificó mediante cromatografía de intercambio de captura y liberación sobre gel de sílice modificado con ácido propilsulfónico (3 g de sorbente Biotage SCX-2) usando una elución isocrática de DCM 1:1 MeOH (la liberación se realizó después de la adición de 2 N de una solución de NH_3 en MeOH) para rendir

400 mg de 5-[3-[2-[(1S,5R,6S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]etinil]-6-benciloxi-2-fluoro-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un polvo blanquecino fino.

LC-MS (LC-O): r.t. = 0,99 min; m/z 442 $[M+H]^+$, 440 $[M-H]^-$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,49 (d, 2 H), 7,42-7,21 (m, 4 H), 6,93 (d, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 4,10-3,94 (m, 2 H), 3,44 (d, 2 H), 3,36 (d, 2 H), 2,19 (s., 2 H), 1,73 (t, 1 H).

Etapa-3: Una mezcla agitada de 5-[3-[2-[(1S,5R,6S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]etinil]-6-benciloxi-2-fluoro-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (240 mg, 0,54 mmol, 1 eq) y Et_3N (0,23 ml, 1,63 mmol, 3 eq) en DCE (5 ml) se enfrió a 0 °C y después se trató gota a gota en atmósfera inerte con cloruro de etanosulfonilo (0,158 ml, 1,63 mmol, 3 eq) y se dejó agitar a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con hielo y se diluyó con DCM. La capa acuosa se volvió a extraer nuevamente dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1 N de una solución ac. de $NaHSO_4$, después con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (0-15 %) para rendir 175 mg de 5-[6-benciloxi-3-[2-[(1S,5R,6S)-3-etilsulfonil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]etinil]-2-fluoro-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanquecino.

LC-MS (LC-O): r.t. = 1,17 min; m/z 532 $[M-H]^-$

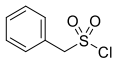
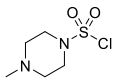
Etapa-4: Una solución agitada de 5-[6-benciloxi-3-[2-[(1S,5R,6S)-3-etilsulfonil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]etinil]-2-fluoro-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (170 mg, 0,32 mmol) en DCM (12 ml) se enfrió a -78 °C y después se trató gota a gota en atmósfera inerte con BBr_3 puro (0,091 ml, 0,96 mmol, 3 eq) y se continuó agitando a -78 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla se inactivó con una mezcla 10/1 de DCM/3 N de NH_3 en MeOH y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante

HPLC prep. (columna: X-Bridge Prep C18 (100*19 mm, 5 µm). Fase móvil A: 25 mM de NH_4HCO_3 en H_2O, pH 8,5; Fase móvil B: MeOH-MeCN (50:50). Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/5, 0,5/5, 6,5/65, 6,6/95, 9,0/95,9.2/5, 12/5. Flujo: 20 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 32 mg de 1,1-dióxido de 5-(3-(((1R,5S,6S)-3-(etilsulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona.

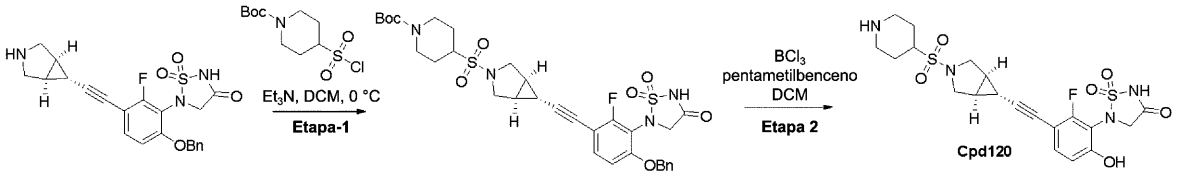
LC-MS (LC-H): r.t. = 2,46 min (96,8 %); m/z 444 $[M+H]^+$, 442 $[M-H]^-$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,18 (t, 1 H), 6,65 (dd, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,53-3,45 (m, 2 H), 3,44- 3,37 (m, 2 H), 3,11 (q, 2 H), 2,06-1,98 (m, 2 H), 1,53 (t, 1 H), 1,19 (t, 3 H).

Los compuestos siguientes se prepararon de manera similar al compuesto **Cpd086** (mediante el uso del cloruro de sulfonilo o reactivo de cloroformiato apropiado en la etapa-3 y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica). La desbencilación final (desprotección del fenol) se puede realizar con cualquier reactivo adecuado conocido por el experto en la técnica (p. ej., BBr_3 (puro o como solución en un solvente apropiado), BCl_3, etc.). Los reactivos están disponibles comercialmente o se sintetizan como se describe en la sección "Ejemplos de intermedios y su preparación".

Reactivo de la etapa-3	Reactivo de la etapa-4	Compuesto
	BBr_3	**Cpd087**
	BBr_3	**Cpd088**
	BBr_3	**Cdp089**
	BCl_3	**Cpd090**
	BCl_3	**Cpd091**
	BCl_3	**Cpd092**

Ejemplo 23: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(((1R,5S,6S)-3-(piperidin-4-ilsulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd120**)



Etapa-1: A una solución de 5-[6-benciloxi-2-fluoro-3-[2-[(1S,5R,6S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]etinil]fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (150 mg, 0,34 mmol) y 1-Boc-4-clorosulfonilpiperidina (101 mg, 0,36 mmol, 1,05 eq) en DCM (12 ml), se enfrió en un baño de hielo, se añadió Et_3N (0,060 ml, 0,41 mmol, 1,2 eq). Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (1-12 %) en DCM para proporcionar 155 mg de 4-[[(1S,5R,6S)-6-[2-[4-benciloxi-2-fluoro-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)fenil]etinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]sulfonil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (LC-O): r.t. = 1,39 min (100 %); m/z 589 $[M+H-Boc]^+$, 687 $[M-H]^-$

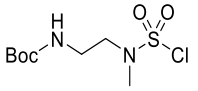
Etapa-2: Una solución de 4-[[(1S,5R,6S)-6-[2-[4-benciloxi-2-fluoro-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)fenil]etinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]sulfonil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,22 mmol) y pentametilbenceno (261 mg, 1,74 mmol, 8 eq) en DCM (10 ml), se enfrió a -78 °C, se trató gota a gota con 1 M de una solución de BCl_3 en DCM (1,5 ml, 1,5 mmol, 6,8 eq). Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 7 N de una solución de NH_3 en MeOH. La mezcla resultante se concentró después a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-Bridge Prep C18 (100*19 mm, 5 µm). Fase móvil A: 25 mM de

NH_4HCO_3 en H_2O, pH 8,5; Fase móvil B: CH_3CN:MeOH (50:50). Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/5, 0,5/5, 6,5/65, 6,6/95, 9,0/95,9.2/5, 12/5. Flujo: 20 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 6 mg de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(((1R,5S,6S)-3-(piperidin-4-ilsulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd120**).

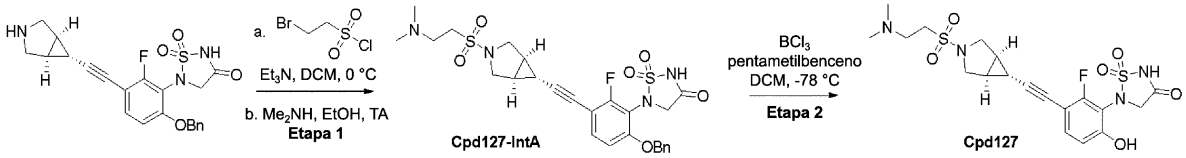
LC-MS (LC-H): r.t. = 2,31 min (98,9 %); m/z 499 $[M+H]^+$, 497 $[M-H]^-$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,17 (t, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,54-3,42 (m, 6 H), 2,86 (t, 2 H), 2,14-1,99 (m, 4 H), 1,79-1,67 (m, 2 H), 1,58 (brs, 1 H).

Los compuestos siguientes se prepararon de manera similar al compuesto **Cpd120** (mediante el uso del cloruro de sulfonilo apropiado en la etapa-1 y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica).

Reactivo de la etapa-1	Compuesto
	**Cpd121**

Ejemplo 24: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-(((1R,5S,6S)-3-((2-(dimetilamino)etil)sulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd127**)



Etapa-1: Una solución agitada de 5-[3-[2-[(1S,5R,6S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]etinil]-6-benciloxi-2-fluoro-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (225 mg, 0,42 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C y después se trató con cloruro de 2-bromoetanosulfonilo (0,068 ml,

0,63 mmol, 1,5 eq) y Et_3N (0,296 ml, 2,10 mmol, 5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se concentró después a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (6 ml), se trató con 2 M de una solución de dimetilamina en THF (4,0 ml, 8,0 mmol, 20 eq) y la mezcla resultante se agitó después a TA. Una vez completada la reacción, (monitoreo LC-MS), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (1-20 %) en DCM para rendir 69 mg de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-(((1R,5S,6S)-3-((2-(dimetilamino)etil)sulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona.

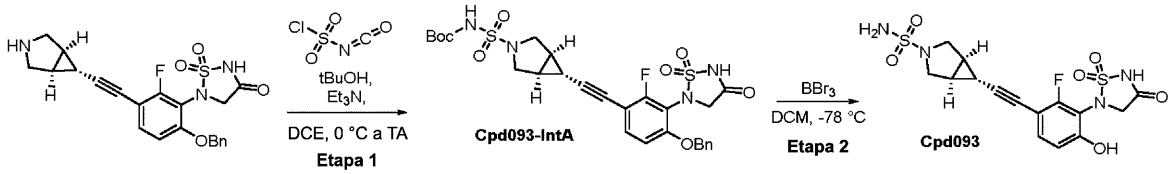
LC-MS (LC-O): r.t. = 1,14 min (93,0 %); m/z 577 $[M+H]^+$, 575 $[M-H]^-$

Etapa-2: La desprotección de **Cpd127-IntA** de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 23 anterior proporcionó 5 mg del compuesto final **Cpd127**.

LC-MS (LC-H): r.t. = 2,47 min (95,0 %); m/z 487 $[M+H]^+$, 485 $[M-H]^-$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,96 (s, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,59-3,45 (m, 6 H), 3,40-3,35 (m, 2 H), 2,81-2,74 (m, 6 H), 2,12-2,05 (m, 2 H), 1,61 (t, 1 H).

Ejemplo 25: Síntesis de (1R,5S,6S)-6-((3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)etinil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida (**Cpd093**)



Etapa-1: Una solución agitada de 2-metilpropan-2-ol (0,091 ml, 1,63 mmol) en DCE (5,4 ml) se enfrió a 0 °C antes de tratarla gota a gota con clorosulfonil isocianato (0,145 ml, 1,63 mmol).

Después de 30 minutos, esta solución se añadió gota a gota a 0 °C sobre una suspensión previamente preparada de 5-[3-[2-[(1S,5R,6S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]etinil]-6-benciloxi-2-fluoro-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (240 mg, 0,54 mmol) y Et_3N (0,460 ml, 3,26 mmol) en DCE (5 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación calentándose hasta TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción cruda se inactivó sobre hielo triturado y se particionó con DCM. La capa acuosa se volvió a extraer dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con 1 N de una solución ac. de $NaHSO_4$, después con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una elución en gradiente de MeOH (0-10 %) en DCM para rendir 130 mg de N-[[(1S,5R,6S)-6-[2-[4-benciloxi-2-fluoro-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)fenil]etinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]sulfonil]carbamato de terc-butilo como un sólido blanquecino.

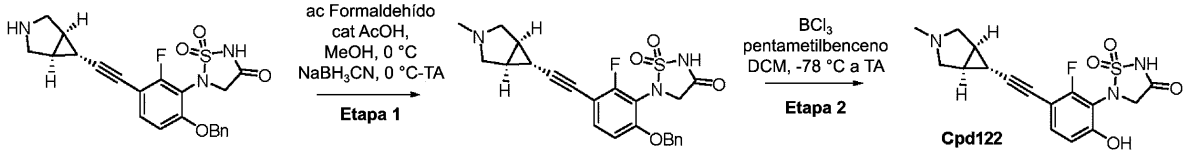
LC-MS (LC-O): r.t. = 1,15 min; m/z 619 $[M-H]^-$

Etapa-2: La desprotección de **Cpd093-IntA** de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 22 anterior proporcionó el compuesto final **Cpd093**.

LC-MS (LC-C): r.t. = 2,49 min (98,3 %); m/z 431 $[M+H]^+$, 429 $[M-H]^-$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,17 (t, 1 H), 6,83 (brs, 2 H), 6,64 (d, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,32 (brs, 2 H), 3,26-3,20 (m, 2 H), 2,02 (brs, 2 H), 1,61 (t, 1 H).

Ejemplo 26: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(((1R,5S,6S)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd122**)



Etapa-1: A una suspensión agitada de 5-[3-[2-[(1S,5R,6S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]etinil]-6-benciloxi-2-fluoro-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (67 mg, 0,15 mmol) y 37 % de formaldehído ac. (0,094 ml, 1,25 mmol, 8 eq) en MeOH seco (1,7 ml) se añadió una cantidad cat. de AcOH y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió después a 0 °C y se trató por porciones con $NaBH_3CN$ (79 mg, 1,25 mmol, 8 eq). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc antes de particionarlo con agua. La capa acuosa se volvió a extraer dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio de captura y liberación sobre gel de sílice modificado con propilsulfónico (3 g de sorbente Biotage SCX-2) usando una elución isocrática de DCM 1:1 MeOH (la liberación se logró al añadir 2 N de una solución de NH_3 en MeOH) para rendir 67 mg de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-(((1R,5S,6S)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona.

LC-MS (LC-O): r.t. = 1,07 min (94 %); m/z 456 $[M+H]^+$, 454 $[M-H]^-$

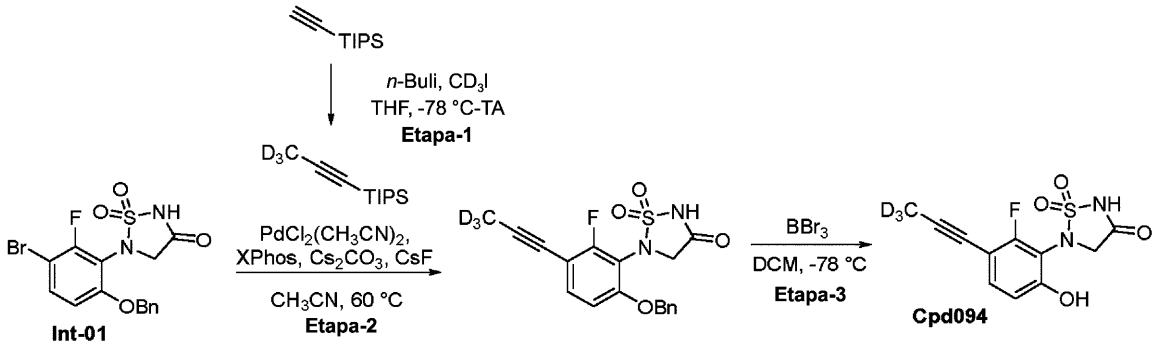
Etapa-2: Una solución de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-(((1R,5S,6S)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (67 mg, 0,15 mmol) y pentametilbenceno (110 mg, 0,74 mmol, 5 eq) en DCM (6 ml), se enfrió a -78 °C, se trató gota a gota con 1 M de una solución de BCl_3 en DCM (0,44 ml, 0,44 mmol, 3 eq) y la mezcla se agitó después a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 7 N de una solución de NH_3 en MeOH. La mezcla resultante se concentró después a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa sobre gel de sílice modificado C18 usando una elución en gradiente

de MeCN (0-30 %) en agua para rendir 27 mg de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(((1R,5S,6S)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido (**Cpd122**).

LC-MS (LC-H): r.t. = 1,99 min (93,2 %); m/z 366 $[M+H]^+$, 364 $[M-H]^-$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 6,93 (t, 1 H), 6,33 (d, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 2,97 (d, 2 H), 2,26-2,22 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,76-1,72 (m, 3 H), 1,64 (s, 2 H).

Ejemplo 27: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(prop-1-in-1-il-d3)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd094**)



Etapa-1: A una solución agitada de etiniltriisopropilsilano (4,0 g, 21,9 mmol, 1,0 eq) en THF (50 ml), en atmósfera de argón, se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 10,53 ml, 26,32 mmol, 1,2 eq) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a la misma temperatura y después se trató gota a gota con yodometano-d3 (4,77 g, 32,90 mmol, 1,5 eq.) a -78 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (50 ml) y se extrajo con Et_2O (2 × 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron (por debajo de 20 °C). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con PE para rendir 800 mg de triisopropil(prop-1-in-1-il-d3)silano como un líquido amarillo pálido.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm. 1,05-1,03 (m, 21H).

Etapa-2: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (400 mg, 0,963 mmol, 1,0 eq), Cs_2CO_3 (470,8 mg, 1,45 mmol, 1,5 eq) y CsF (439 mg, 2,89 mmol, 3,0 eq) en CH_3CN (15 ml) se desgasificó durante 10 min con Ar. Después, $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (12,5 mg, 0,048 mmol, 0,05 eq) y X-Phos (45,9 mg, 0,096 mmol, 0,1 eq) se añadieron seguidos de triisopropil(prop-1-in-1-il-d3)silano (769 mg, 3,85 mmol, 4,0 eq) a TA y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se lavó con EtOAc (30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (4-6 %) para rendir 250 mg de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-(prop-1-in-1-il-d3)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido marrón pálido.

LC-MS (LC-M): r.t. = 1,95 min; m/z 376 $[M-H]^-$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,48 (d, 2H), 7,37-7,29 (m, 5H), 6,89 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,97 (s, 2H)

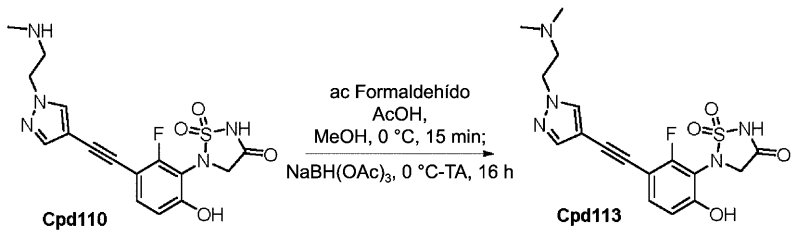
Etapa-3: 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-(prop-1-in-1-il-d3)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se trató después con BBr3 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 (desprotección del fenol) para rendir 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(prop-1-in-1-il-d3)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd094**).

LC-MS (LC-A): r.t. = 1,30 min (98,0)%; m/z 286 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,17 (t, 1H), 6,64 (dd, 1H), 3,94 (s, 2H)

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -114,4 (s).

Ejemplo 28: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd113**).



Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-(2-(metilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)etinil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (400 mg, 1,02 mmol, 1 eq) en MeOH (20 ml), a 0 °C, se trató con AcOH (1,50 ml) y después con 37 % de formaldehído ac. (0,85 ml, 10,2 mmol, 10 eq) y se agitó después durante 15 min. Se añadió borohidruro de cianuro de sodio (192 mg, 3,05 mmol, 3 eq) por porciones a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se dejó alcanzar a TA. Una vez completada la reacción (monitorización por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se lavó con MeOH (10 ml). El filtrado se concentró y el residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: YMC TRIART C18 (25*150 mm, 10 µm). Fase móvil A: 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/5, 2/5, 10/25, 13,6/25, 13,8/98, 16,8/98, 17/5, 20/5. Flujo: 18 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 23 mg de 1,1-dióxido de 5-(3-((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanquecino.

LC-MS (LC-A): r.t. = 1,14 min (99,3 %); m/z 408 $[M+H]^+$.

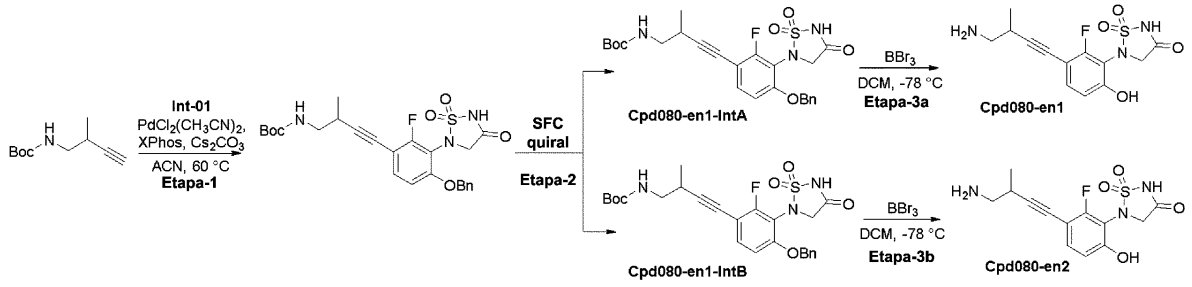
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,07 (s, 1H), 9,27 (brs, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,52 (t, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,54 (brs, 2H), 2,78 (s, 6H)

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -113,3 (d).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al compuesto **Cpd113** (mediante el uso de los reactivos apropiados, solvente, temperatura de reacción y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica).

Reactivo de la etapa-1	Compuesto
Cpd037	**Cpd114**
Cpd038	**Cpd115**

Ejemplo 29: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-(4-amino-3-metilbut-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd080-en1 y Cpd080-en2**).



Etapa-1: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (2,0 g, 4,82 mmol, 1 eq) y Cs_2CO_3 (1,88 g, 5,78 mmol, 1,2 eq) en CH_3CN (40 ml) se desgasificó con Ar durante 10 min. Después, $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (125 mg, 0,482 mmol, 0,1 eq), Xphos (459 mg, 0,963 mmol, 0,2 eq) y (2-metilbut-3-in-1-il)carbamato (1,765 g, 9,64 mmol, 2 eq) de terc-butilo se añadieron a TA y la mezcla se agitó después a 60 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA, se evaporó a presión reducida y el compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN (10-30 %) en agua (10-30 %) para rendir 1,5 g de (4-(4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-

tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil)-2-metilbut-3-in-1-il)carbamato de terc-butilo como un sólido blanquecino. LC-MS (LC-X): r.t. = 4,06 min; m/z 516 $[M-H]^-$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,49 (d, 2H), 7,37-7,29 (m, 4H), 7,03 (t, 1H), 6,91 (d,1H), 5,18 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,17-3,08 (m, 1H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,14 (d, 3H).

Etapa-2: 1,5 g de (4-(4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil)-2-metilbut-3-in-1-il)carbamato de terc-butilo se sometieron además a una purificación SFC quiral (condiciones de SFC preparativa: Columna: Lux Cellulose-4 (30*250 mm, 5 µm). CO_2: 60 % - Cosolvente: 40 % (0,5 % de amoniaco metanólico en metanol). Flujo total: 100 g/min. Contrapresión: 100 bar. Temperatura: 30 °C. Detección de longitud de onda: 215 nm. Tiempo de apilamiento: (12,3 min) para rendir 600 mg de **Cpd080-en1-IntA** como un sólido blanquecino (primera elución, SFC-Método A: t.r. = 8,75 min (97,8 %)) y 700 mg de **Cpd080-en2-IntA** como un sólido blanquecino (segunda elución, SFC-Método A: t.r. = 18,08 min (95,4 %)).

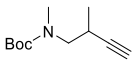
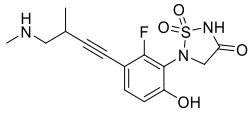
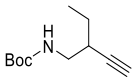
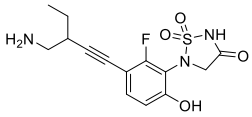
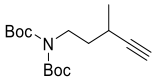
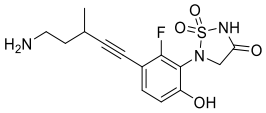
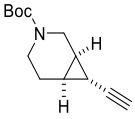
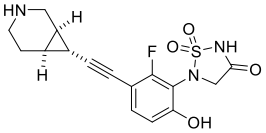
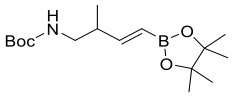
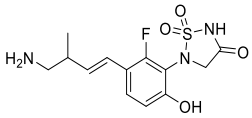
Etapa-3a: La desprotección de 600 mg de **Cpd080-en1-IntA** de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 3 anterior proporcionó 64 mg del compuesto final **Cpd080-en1**.

LC-MS (LC-B): r.t. = 5,41 min (95,0 %); m/z 328 $[M+H]^+$. SFC-Método A: t.a. = 11,69 min (99,8 %)). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,86 (brs, 3H), 7,23 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,98-2,84 (m, 3H), 1,24 (d, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -113,31 (d).

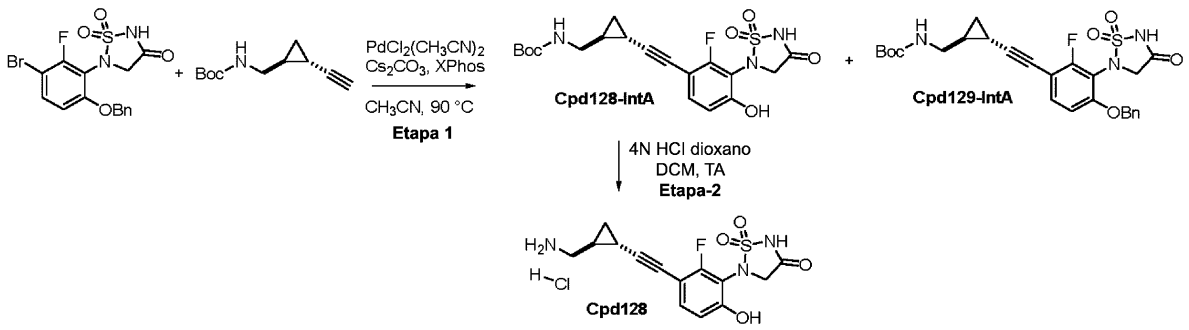
Etapa-3b: La desprotección de 700 mg de **Cpd080-en2-IntA** de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 3 anterior rindió 80 mg del compuesto final **Cpd080-en2**.

LC-MS (LC-A): r.t. = 1,11 min (99,7 %); m/z 328 $[M+H]^+$. SFC-Método A: t.r. = 12,19 min (99,9 %)). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8,08 (brs, 3H), 7,24 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,03-2,91 (m, 3H), 1,25 (d, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -113,21 (d).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a los compuestos **Cpd080-en1 y Cpd080-en2** (mediante el uso de los reactivos apropiados, solvente, temperatura de reacción y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica).

Reactivo alquino de la etapa-1	Condiciones de la etapa-1	Compuestos
	$PdCl_2(CH_3CN)_2$/XPhos/ Cs_2CO_3/CH_3CN/60 °C	 **Cpd124-en1 y Cpd124-en2**
	$PdCl_2(CH_3CN)_2$/XPhos/ Cs_2CO_3/CH_3CN/TA	 **Cpd125-en1 y Cpd125-en2**
	$PdCl_2(CH_3CN)_2$/XPhos/ Cs_2CO_3/CH_3CN/60 °C	 **Cpd126-en1 y Cpd126-en2**
	$PdCl_2(CH_3CN)_2$/XPhos/ Cs_2CO_3/CH_3CN/60 °C	 **Cpd142-en1** y **Cpd142-en2**
	$Pd(dtbpf)Cl_2/K_3PO_4$/ Dioxano-H_2O/90 °C	 **Cpd149-en1** y **Cpd149-en2**

Ejemplo 30: Síntesis de 1,1-dióxido de rel-5-(3-(((1R,2R)-2-(aminometil)ciclopropil)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd128**).

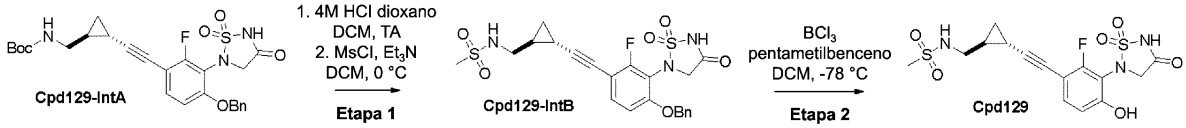


Etapa-1: Una solución de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (250 mg, 0,60 mmol, 1 eq), (((1R,2R)-2-etinilciclopropil)metil)carbamato de rel-terc-butilo(176 mg, 0,90 mmol, 1,5 eq), Cs_2CO_3 (238 mg, 0,72 mmol, 1,2 eq), $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (16 mg, 0,060 mmol, 0,1 eq), XPhos (43 mg, 0,090 mmol, 0,15 eq) en CH_3CN (10 ml) se desgasificó y se volvió a llenar con Ar (tres ciclos). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y agua y la capa acuosa se acidificó a un valor de pH de 2 (mediante la adición de 1 M de una solución ac. de $NaHSO_4$). Después de la separación, la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH en DCM (1-16 %) para rendir 63 mg de (((1R,2R)-2-((3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)etinil)ciclopropil)metil)carbamato de rel-terc-butilo **Cpd 128-IntA** (LC-MS (LC-N): t.r. = 1,13 min; m/z 340 $[M+H\text{-}Boc]^+$, 438 $[M\text{-}H]^-$) y 201 mg de (((1R,2R)-2-((4-(benciloxi)-3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil)etinil)ciclopropil)metil)carbamato de rel-terc-butilo **Cpd129-IntA** (LC-MS (LC-N): t.r. = 1,27 min; m/z 430 $[M+H\text{-}Boc]^+$, 528 $[M\text{-}H]^-$).

Etapa-2: Una solución de (((1R,2R)-2-((3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)etinil)ciclopropil)metil) carbamato de rel-terc-butilo **Cpd 128-IntA**

(63 mg, 0,14 mmol) en DCM (5 ml), se enfrió a 0 °C, se trató con 4 N de una solución de HCl en dioxano (4 ml, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a TA durante 2 h y después se concentró. El residuo se suspendió en Et_2O, se sonicó, se filtró y se secó cuidadosamente para rendir 44 mg de 1,1-dióxido de rel-5-(3-(((1R,2R)-2-(aminometil)ciclopropil)etinil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (como sal de hidrocloruro) **Cpd128**. LC-MS (LC-C): r.t. = 1,73 min; m/z 340 $[M+H-HCl]^+$, 338 $[M-H-HCl]^-$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8,04 (brs, 2 H), 7,23 (t, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 4,34-4,15 (m, 2 H), 2,93-2,79 (m, 1 H), 2,78-2,62 (m, 1 H), 1,73-1,63 (m, 1 H), 1,51-1,37 (m, 1 H), 1,05-0,91 (m, 2 H)

Ejemplo 31: Síntesis de rel-N-(((1R,2R)-2-((3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)etinil)ciclopropil)metil)metanosulfonamida **Cpd129**.



Etapa-1: Una solución agitada de (((1R,2R)-2-((4-(benciloxi)-3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil)etinil)ciclopropil)metil) carbamato de rel-terc-butilo **Cpd129-IntA** (95 mg, 0,18 mmol) en DCM (7 ml), se enfrió a 0 °C, se trató con 4 N de una solución de HCl en dioxano (4 ml, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y se concentró. El residuo se resuspendió en DCM (12 ml), la suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se trató secuencialmente con Et_3N (0,080 ml, 0,57 mmol, 3 eq) y cloruro de mesilo (0,022 ml, 0,28 mmol, 1,55 eq). Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (1-16 %) en

DCM para rendir 53 mg de rel-N-(((1R,2R)-2-((4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil)etinil)ciclopropil)metil)metanosulfonamida **Cpd129-IntB**.

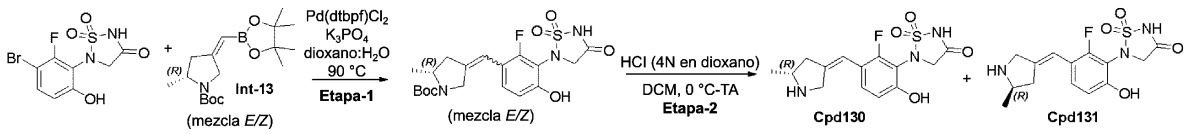
LC-MS (LC-H): r.t. = 3,17 min (90 %); m/z 525 $[M+NH_4]^+$, 506 $[M-H]^-$

Etapa-2: Una solución de rel-N-(((1R,2R)-2-((4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil)etinil)ciclopropil)metil)metanosulfonamida **Cpd129-IntB** (90 mg, 0,18 mmol) y pentametilbenceno (133 mg, 0,89 mmol, 5 eq) en DCM (8 ml), se enfrió a -78 °C, se trató gota a gota con una solución 1 M de BCl_3 en DCM (0,180 ml, 0,18 mmol, 1 eq). Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 7 N de una solución de NH_3 en MeOH. La mezcla de reacción se particionó entre DCM y agua y la capa acuosa se acidificó a un valor de pH de 2 (mediante la adición de 1 M de una solución ac. de $NaHSO_4$). Después de la separación, la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (10-20 %) en DCM para rendir 19 mg de rel-N-(((1R,2R)-2-((3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)etinil)ciclopropil)metil) metanosulfonamida **Cpd129**.

LC-MS (LC-C): r.t. = 2,52 min (95,2 %); m/z 418 $[M+H]^+$, 416 $[M-H]^-$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,21 (t., 1 H), 7,16 (t, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,03-2,83 (m, 5 H), 1,53-1,43 (m, 1 H), 1,43-1,29 (m, 1 H), 0,96-0,81 (m, 2 H).

Ejemplo 32: Síntesis de 1,1-dióxido de (*R,Z*)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((5-metilpirrolidin-3-iliden)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd130**) y 1,1-dióxido de (*R,E*)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((5-metilpirrolidin-3-iliden)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd131**).



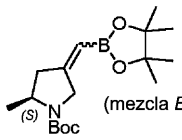
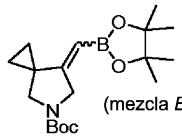
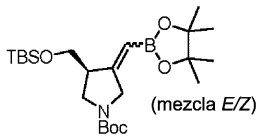
Etapa-1: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(3-bromo-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (0,40 g, 1,23 mmol, 1,0 eq), (*R*)-2-metil-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (como una mezcla *E/Z*, 0,60 g, 1,85 mmol, 1,5 eq) y K_3PO_4 (0,78 g, 3,69 mmol, 3,0 eq) en una mezcla de dioxano:agua 9:1 (20 ml) se desgasificó con Ar durante 10 min. Después, se añadió Pd(dtbpf)Cl_2 (80 mg, 0,123 mmol, 0,1 eq), la mezcla se desgasificó además con Ar durante otros 5 min y después se agitó a 90 °C en un tubo sellado. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre un lecho de celite y el filtrado se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN en agua (15-30 %) para rendir 150 mg de (*R*)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxibenciliden)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (como una mezcla *E/Z*) como un sólido marrón pálido. LC-MS (LC-F): r.t. = 4,60 min (95,4 %); m/z 386 $[M\text{-isobuteno+H}]^+$

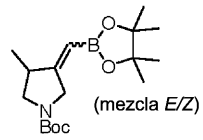
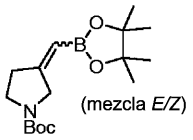
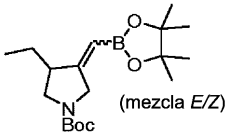
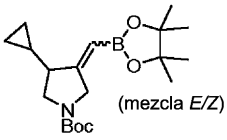
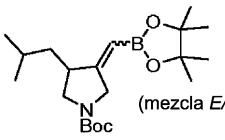
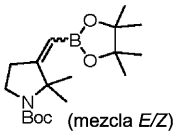
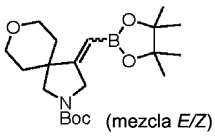
Etapa-2: Una solución agitada de (*R*)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxibenciliden)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (como una mezcla *E/Z*) (150 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) se trató con 4 N de una solución de HCl en dioxano (0,85 ml, 3,40 mmol, 10 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se dejó después agitar a TA. Una vez completada la reacción, (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en una solución de $NaHCO_3$ (3 ml), se agitó durante 15 min y esta capa acuosa se purificó directamente mediante HPLC preparativa (Columna: HI Crome C18 (30*150 mm, 10 µm). Fase móvil A: 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B:

CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/0,5, 2/0,5, 10/20, 12/20, 12,1/98, 18,2/0,5, 23/0,5. Flujo: 14 ml/min. (Temperatura: ambiente) para rendir 14 mg de 1,1-dióxido de (*R,E*)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((5-metilpirrolidin-3-iliden)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona **Cpd131**. LC-MS (LC-A): r.t. = 0,98 min (97,8 %); m/z 342 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8,73 (brs, 2H), 7,20 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,05-3,91 (m, 4H), 3,71-3,65 (m, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,41-2,33 (m, 1H), 1,30 (d, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -120,08 (d).

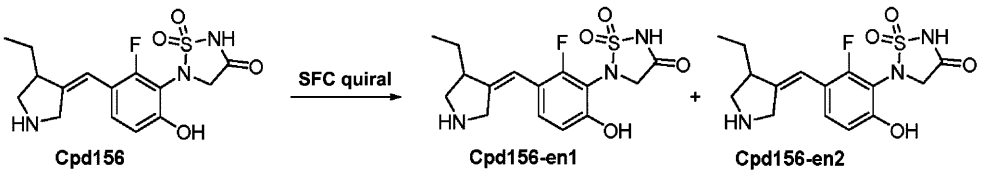
y 25 mg de 1,1-dióxido de (*R,Z*)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((5-metilpirrolidin-3-iliden)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona **Cpd130**. LC-MS (LC-A): r.t. = 1,08 min (96,9 %); m/z 342 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8,96 (brs, 2H), 7,08 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,03-3,91 (m, 4H), 3,70-3,65 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 1,30 (d, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -119,56 (d).

El siguiente compuesto se preparó de manera similar al compuesto **Cpd130** y **Cpd131** (mediante el uso del reactivo apropiado, catalizador, base, solvente, temperatura de reacción y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica).

Reactivo de la etapa-1	Compuestos
 (mezcla *E/Z*)	**Cpd132, Cpd133**
 (mezcla *E/Z*)	**Cpd139**
 (mezcla *E/Z*)	**Cpd143, Cpd144**

 (mezcla *E/Z*)	**Cpd145**
 (mezcla *E/Z*)	**Cpd037, Cpd038**
 (mezcla *E/Z*)	**Cpd156, Cpd157**
 (mezcla *E/Z*)	**Cpd158, Cpd159**
 (mezcla *E/Z*)	**Cpd160**
 (mezcla *E/Z*)	**Cpd164, Cpd165**
 (mezcla *E/Z*)	**Cpd168**

Ejemplo 33: Síntesis de 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(3-((4-etilpirrolidin-3-iliden)metil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona **Cpd156-en1** y **Cpd156-en2** mediante separación de SFC.



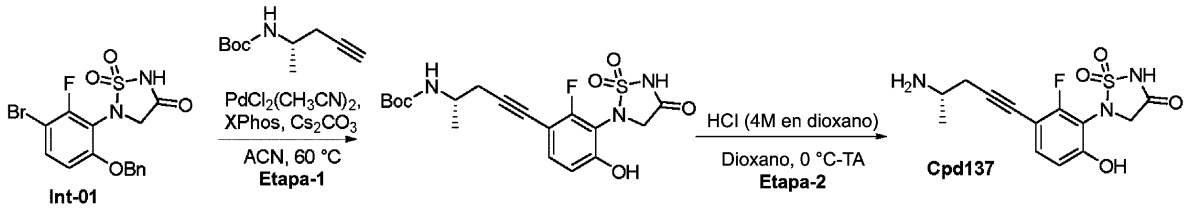
210 mg de **Cpd156** se sometieron a purificación mediante SFC quiral (condiciones de SFC preparativa: Columna: Chiralpak IK (30*250 mm, 5 µm). CO_2: 60 % - Cosolvente: 40 % (0,5 % de isopropilamina en IPA:CH_3CN (1:1)). Flujo total: 90 g/min. Contrapresión: 100 bar. Temperatura: 30 °C. Detección de longitud de onda: 257 nm. Tiempo de apilamiento: 14,5 min). Las fracciones puras separadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 80 mg de **Cpd156-en1** (primera elución de SFC) como un sólido blanquecino. LC-MS (LC-F): r.t. = 3,57 min (98,7 %); m/z 356 $[M+H]^+$. SFC-Método B : t.r. = 5,90 min (99,2 %)). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8,99 (brs, 3H), 7,06 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,96-3,93 (m, 4H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H), 0,95 (t, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -119,31 (d).

y 75 mg de **Cpd156-en2** (segunda elución de SFC) como un sólido marrón pálido. LC-MS (LC-F): r.t. = 3,57 min (98,2 %); m/z 356 $[M+H]^+$. SFC-Método B : t.r. = 8,84 min (97,5 %)). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,01 (brs, 3H), 7,06 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,96-3,93 (m, 4H), 3,45-3,42 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H), 1,75-1,72 (m, 1H), 1,50-1,46 (m, 1H), 0,95 (t, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -119,32 (d).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a los compuestos **Cpd156-en1** y **Cpd156-en2** (mediante el uso de los métodos de purificación apropiados conocidos por el experto en la técnica).

Compuesto racémico de partida	Condiciones de SFC preparativa:	Compuestos
Cpd158	Columna: Celulosa-SZ (10*250 mm, 5 µm). CO_2: 65 % - Cosolvente: 35 % (0,5 % de isopropilamina en IPA:CH_3CN (1:1)). Flujo total: 20 g/min. Contrapresión: 120 bar. Temperatura: 30 °C. Detección de longitud de onda: 257 nm. Tiempo de apilamiento: 10,5 min	**Cpd158-en1, Cpd158-en2**

Ejemplo 34: Síntesis de 1,1-dióxido de (*S*)-5-(3-(4-aminopent-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd137**).



Etapa-1: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (500 mg, 1,20 mmol, 1,0 eq), (*S*)-pent-4-in-2-ilcarbamato de terc-butilo (662 mg, 3,61 mmol, 3,0 eq) y Cs_2CO_3 (0,785 g, 2,41 mmol, 2,0 eq) en CH_3CN (10 ml) se desgasificó con Ar durante 10 min. Después, $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (31,2 mg, 0,120 mmol, 0,1 eq) y XPhos (115 mg, 0,241 mmol, 0,2 eq) se añadieron a TA y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN en agua (10-30 %), para rendir 250 mg de (*S*)-(5-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil) pent-4-in-2-il) carbamato de terc-butilo como un sólido blanquecino. LC-MS (LC-M): r.t. = 1,66 min (86,1 %); m/z 426 $[M-H]^-$.

Etapa-2: Una solución agitada de (*S*)-(5-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)pent-4-in-2-il)carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,585 mmol, 1,0 eq) en dioxano (10 ml) se trató gota a gota con 4 N de una solución de HCl en dioxano (5,00 ml, 10,0 mmol, 17,1 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró y el residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: HI Crome C18 (30*150 mm, 10 µm). Fase móvil A: 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente

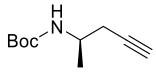
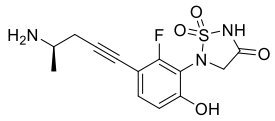
(tiempo(min)/% de B): 0/8,2/8,10/20,12/20,12,1/98,16/98,16,2/8,20,2/8. Flujo: 17 ml/min. (Temperatura: ambiente) para rendir 26,5 mg de 1,1-dióxido de (*S*)-5-(3-(4-aminopent-1-in-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanco.

LC-MS (LC-A): r.t. = 1,05 min (98,0 %); m/z 328 $[M+H]^+$.

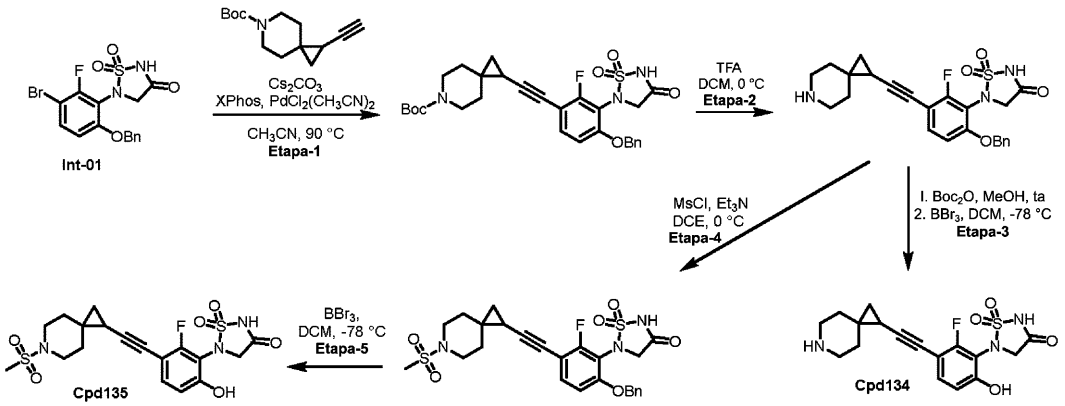
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8,16 (brs, 3H), 7,24 (t, 1H), 6,67 (dd, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,43-3,38 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 2H), 1,29 (d, 3H)

19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -113,6 (d).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a los compuestos **Cpd137** (mediante el uso de los reactivos apropiados, solvente, temperatura de reacción y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica).

Reactivo alquino de la etapa-1	Compuesto
	 **Cpd136**

Ejemplo 35: Síntesis de 5-[3-[2-(6-azaespiro[2.5]octan-2-il)etinil]-2-fluoro-6-hidroxi-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd134**) y 5-[2-fluoro-6-hidroxi-3-[2-(6-metilsulfonil-6-azaespiro[2.5]octan-2-il)etinil]fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd135**).



Etapa-1: Una suspensión agitada de 5-(6-benciloxi-3-bromo-2-fluorofenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (340 mg, 0,82 mmol, 1 eq), 2-etinil-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (231 mg, 0,98 mmol, 1,2 eq), $PdCl_2(MeCN)_2$ (21 mg, 0,082 mmol, 0,1 eq), Cs_2CO_3 (404 mg, 1,23 mmol, 1,5 eq) y XPhos (59 mg, 0,12 mmol, 0,15 eq) en CH_3CN (10 ml) se desgasificó se puso en atmósfera de Ar y después se agitó a 90 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (el pH se ajustó a 2 mediante la adición de 1 M de una solución ac. de $NaHSO_4$). La mezcla de reacción se extrajo después tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de metanol (1-16 %) en DCM para rendir 250 mg de 2-[2-[4-benciloxi-2-fluoro-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)fenil]etinil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de terc-butilo como un sólido beige. LCMS (LC-A): r.t. = 1,39 min; m/z 570 $[M+H]^+$

Etapa-2: Una solución agitada de 2-[2-[4-benciloxi-2-fluoro-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)fenil]etinil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,36 mmol, 1 eq) en DCM, se enfrió a 0 °C, se trató con ácido 2,2,2-trifluoroacético (6,0 ml, 78,4 mmol, 218 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C. Una vez completada la

reacción, (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante el procedimiento de captura y liberación usando sílice soportada modificada con ácido propilsulfónico (etapa de liberación mediante la adición de 3 N de una solución de NH_3 en MeOH) para rendir 162 mg de 5-[3-[2-(6-azaespiro[2.5]octan-2-il)etinil]-6-benciloxi-2-fluoro-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido beige. LCMS (LC-O): r.t. = 1,07 min; m/z 470 $[M+H]^+$, 468 $[M-H]^-$

Etapa-3: A una solución agitada de 5-[3-[2-(6-azaespiro[2.5]octan-2-il)etinil]-6-benciloxi-2-fluoro-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (75 mg, 0,15 mmol, 1 eq.) en MeOH (5 ml) se añadió terc-butoxicarbonil de terc-butilo (66 mg, 0,30 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó a TA. Una vez completada la reacción, (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM seco (6 ml), la solución se enfrió a -78 °C, se trató con BBr_3 (0,291 ml, 3,03 mmol, 20 eq) y después se agitó a -78 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 30 ml de una mezcla 8:2 de DCM y 7 N de una solución de NH_3 en MeOH. El agua helada se añadió a la mezcla de reacción y el pH de la mezcla se ajustó a 2 mediante la adición de 1 M de una solución de $NaHSO_4$ ac. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH (2-16 %) en DCM seguido de HPLC preparativa (columna: X-Bridge Prep C18 (100*19 mm, 5 µm). Fase móvil A: 25 mM de NH4HCO3 en H2O, pH 8,5; Fase móvil B: MeOH-MeCN (50:50). Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/5, 0,5/5, 6,5/65, 6,6/95, 9,0/95,9.2/5, 12/5. Flujo: 20 ml/min. (Temperatura: ambiente) para rendir 8,3 mg de 5-[3-[2-(6-azaespiro[2.5]octan-2-il)etinil]-2-fluoro-6-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd134**) como un sólido blanco.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,18 (t, 1H), 6,64 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,25-2,98 (m, 4H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 3H), 1,55-1,42 (m, 1H), 1,04 (dd, 1H), 0,77 (t, 1H). LCMS (LC-C): r.t. = 2,05 min; m/z 380 $[M+H]^+$, 378 $[M-H]^-$.

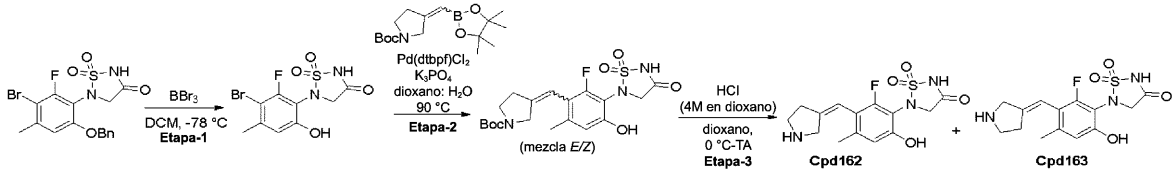
Etapa-4: Una mezcla de 5-[3-[2-(6-azaespiro[2.5]octan-2-il)etinil]-6-benciloxi-2-fluoro-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (60 mg, 0,13 mmol, 1 eq) y Et_3N (0,036 ml, 0,26 mmol, 2 eq) en DCE (3 ml) se sonicó durante 15 min y después se enfrió a 0 °C. A esta mezcla enfriada se añadió cloruro de mesilo (0,020 ml, 0,26 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 25 minutos y se añadió un exceso de cloruro de mesilo (0,020 µl, 0,26 mmol, 2 eq) y Et_3N (0,036 ml, 0,26 mmol, 2 eq). Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ ac. sat. de NaHCO3. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para rendir 50,5 mg de 5-[6-benciloxi-2-fluoro-3-[2-(6-metilsulfonil-6-azaespiro[2.5]octan-2-il)etinil]fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona cruda como un sólido beige que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (LC-N): r.t. = 1,22 min; m/z 548 $[M+H]^+$, 546 $[M-H]^-$.

Etapa-5: A una solución agitada de 5-[6-benciloxi-2-fluoro-3-[2-(6-metilsulfonil-6-azaespiro[2.5]octan-2-il)etinil]fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (51 mg, 0,088 mmol, 1 eq) en DCM (3 ml), se enfrió a -78 °C, se añadió BBr_3 (0,027 µl, 0,29 mmol, 3,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 15 ml de una mezcla 8:2 de DCM y 3 N de una solución de NH_3 en MeOH. El agua helada se añadió a la mezcla de reacción y el pH de la mezcla se ajustó a 2 mediante la adición de 1 M de una solución de $NaHSO_4$ ac. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH (2-16 %) en

DCM para rendir 18 mg de 5-[2-fluoro-6-hidroxi-3-[2-(6-metilsulfonil-6-azaespiro[2.5]octan-2-il)etinil]fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd135**) como un sólido beige.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,18 (brs., 1H), 6,64 (d, 1H), 3,95 (brs, 2H), 3,12 (brs, 2H), 2,89 (brs, 3H), 1,70 (brs, 2H), 1,60 (brs, 2H), 1,43 (brs, 1H), 0,99 (brs, 1H), 0,70 (brs, 1H). LCMS (LC-C): r.t. = 2,95 min; m/z 458 $[M+H]^+$, 456 $[M-H]^-$.

Ejemplo 36: Síntesis de 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-4-metil-3-(pirrolidin-3-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd162**) y 1,1-dióxido de (*E*)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-4-metil-3-(pirrolidin-3-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd163**).



Etapa-1: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-3-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (3,5 g, 8,154 mmol, 1,0 eq) en DCM (40 ml), a -78 °C, se trató gota a gota con 1 M de una solución de BBr_3 en DCM (40,77 ml, 40,77 mmol, 5 eq). Una vez completada la reacción, la mezcla se inactivó con 7 N de una solución de NH_3 en MeOH (40 ml) a -78 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró después y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluida con un gradiente de CH_3CN (10-30 %) en H_2O para rendir 2,5 g de 1,1-dióxido de 5-(3-bromo-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanco. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,72 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

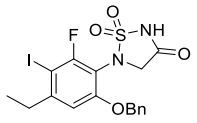
Etapa-2: Una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-(3-bromo-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (0,50 g, 1,475 mmol, 1,0 eq), -3-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)metilen)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (como una mezcla *E/Z*, 0,684 g, 2,21 mmol, 1,5 eq) y K_3PO_4 (0,939 g, 4,425 mmol, 3,0 eq) en una mezcla de dioxano (60 ml) y agua (10 ml) se desgasificó con Ar durante 15 min. Después, se añadió $Pd(dtbpf)Cl_2$ (96,0 mg, 0,147 mmol, 0,1 eq) a TA y la mezcla se desgasificó nuevamente durante otros 5 min, después se agitó a 90 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA y el filtro se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluido con un gradiente de CH_3CN (10-30 %) en H_2O para rendir 500 mg de -3-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxi-6-metilbenciliden)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (como una mezcla *E/Z*) como un sólido marrón. LCMS (LC-F): r.t. = 2,95 min; m/z 458 $[M+H]^+$, 456 $[M-H]^-$.

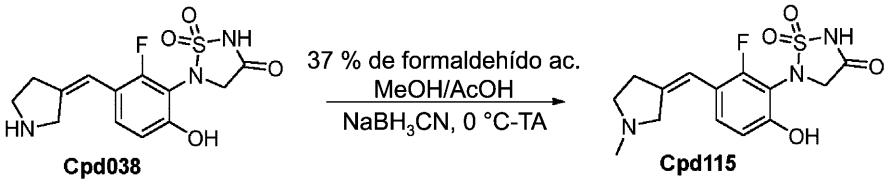
Etapa-3: Una solución agitada de -3-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxi-6-metilbenciliden)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (como una mezcla *E/Z*, 450 mg, 1,019 mmol, 1,0 eq) en dioxano (10 ml) se trató con 4 N de una solución de HCl en dioxano (1,274 ml, 5,097 mmol, 5,0 eq) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó después a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-Bridge Prep C18 (250*19 mm, 5 µm). Fase móvil A: 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/5,4/5,10/25,14/25,14,1/98,17/98,17,1/5, 21/5. Flujo: 12 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 74 mg de 1,1-dióxido de (*E*)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-4-metil-3-(pirrolidin-3-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona **Cpd163**. LC-MS (LC-Q): r.t. = 1,06 min (98,4 %); m/z 342 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8,91 (brs, 3H), 6,57 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,96 (brs, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,14 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -116,50 (s).

y 130 mg de 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-4-metil-3-(pirrolidin-3-ilidenmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona **Cpd162**. LC-MS (LC-Q): r.t. = 1,15 min (99,5 %); m/z 342 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8,78 (brs, 3H), 6,58 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,56 (brs, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,15 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -117,11 (s).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al compuesto **Cpd162** y **Cpd163** (mediante el uso del reactivo apropiado, catalizador, base, solvente, temperatura de reacción y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica).

Reactivo de la etapa-1	Compuestos
	**Cpd146, Cpd147**

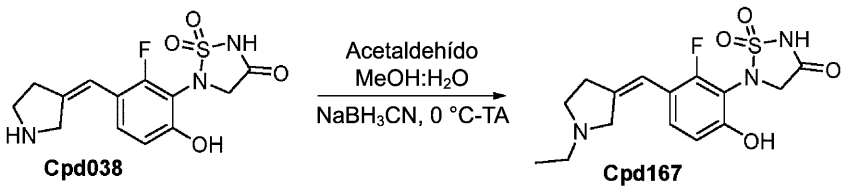
Ejemplo 37: Síntesis de 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-metilpirrolidin-3-iliden)metil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd115**).



Una solución agitada de 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-3-ilidenmetil) fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (300 mg, 0,92 mmol, 1 eq) en MeOH (10 ml), a 0 °C, se trató con AcOH (0,20 ml) después con 37 % de formaldehído ac. (0,76 ml, 9,2 mmol, 10 eq) y se agitó después durante 15 min. $NaBH_3CN$ (173 mg, 2,75 mmol, 3 eq) se añadió por porciones a 0 °C y la mezcla de reacción resultante después se dejó alcanzar a TA. Una vez

completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y después se concentró. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-SELECT CSH C18 (19*250 mm, 5 µm). Fase móvil A: 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/10,2/10,10/30,12,1/30,12,3/98,17,8/98,18/10,21/10. Flujo: 12 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 100 mg de 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-((1-metilpirrolidin-3-ilidenil) metil) fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanquecino. LC-MS (LC-A): r.t. = 1,01 min (98,1 %); m/z 342 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,83 (brs, 1H), 9,69 (s, 1H) 7,02 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,09 (brs, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,42 (brs, 2H), 2,86 (brs, 5H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -119,4 (d).

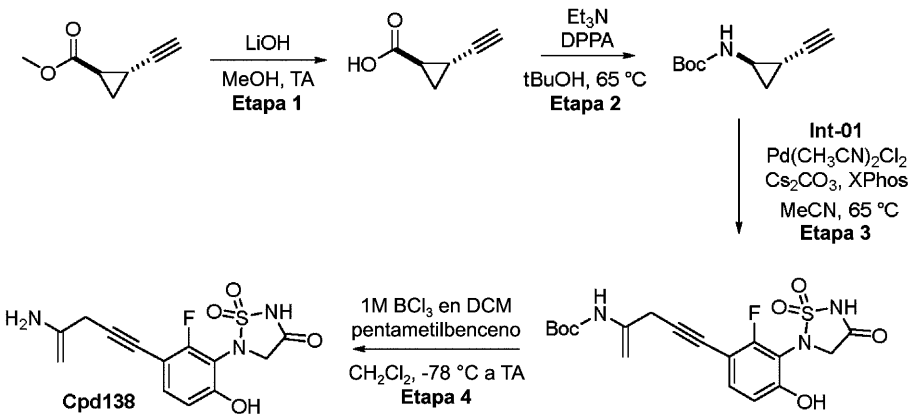
Ejemplo 38: Síntesis de 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(3-((1-etilpirrolidin-3-iliden)metil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd167**).



A una solución agitada de 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-3-ilidenmetil) fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (200 mg, 0,61 mmol, 1 eq) en MeOH (6 ml) y H_2O (0,5 ml) se añadió acetaldehído (0,509 ml, 6,11 mmol, 10 eq) y la mezcla de reacción se agitó después a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió después a 0 °C, se trató con $NaBH_3CN$ (115 mg, 1,833 mmol, 3 eq) y se agitó después a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se concentró y el residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge C18 Prep OBD (19*150 mm, 5 µm). Fase

móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en H_2O; Fase móvil B: CH_3CN. Gradiente (tiempo(min)/% de B): 0/5,2/5,10/15,11/15,11,2/98,13,9/98,14/5,17/5. Flujo: 13 ml/min. Temperatura: ambiente) para rendir 80 mg de 1,1-dióxido de (*Z*)-5-(3-((1-etilpirrolidin-3-iliden)metil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanquecino. LC-MS (LC-A): r.t. = 1,00 min (99,6 %); m/z 356 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,68 (s, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,07 (brs, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,43 (brs, 2H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,83 (brs, 2H), 1,22 (t, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -119,5 (s).

Ejemplo 39: Síntesis de 5-[3-(4-aminopent-4-en-1-inil)-2-fluoro-6-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**Cpd138**)



Etapa-1: Una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-etinilciclopropanocarboxilato de *rel*-metilo (1,50 g, 12,08 mmol, 1 eq) y monohidrato de LiOH (1,55 g, 36,25 mmol, 3 eq) en MeOH (50 ml) se agitó a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla cruda de reacción se inactivó con hielo triturado y el pH se ajustó a un valor acídico mediante la adición de 1 N de una solución de $NaHSO_4$ ac. La capa acuosa se extrajo con Et2O, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar 1,33 g de ácido *rel*-(1*R*,2R)-2-etinilciclopropanocarboxílico como un

aceite incoloro, que se usó como tal en la siguiente etapa. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12,54 (brs, 1 H), 2,84 (d, 1 H), 1,86-1,62 (m, 2 H), 1,30-1,11 (m, 2 H).

Etapa-2: Una mezcla agitada de ácido *rel*-(1*R*,2*R*)-2-etinilciclopropanocarboxílico (800 mg, 7,27 mmol, 1 eq) y Et_3N (1,1 ml, 7,63 mmol, 1,05 eq) en tBuOH (7 ml) se trató con de difenil fosforil azida (1,8 ml, 7,99 mmol, 1,1 eq) y la mezcla resultante se calentó a 65 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción cruda se diluyó con agua helada. El pH se ajustó a ~7 mediante la adición de 1 N de una solución ac. de $NaHSO_4$ ac. y la capa acuosa resultante se extrajo varias veces con Et_2O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de Et_2O (0-20 %) en pentano para dar 720 mg de *N*-[(1*R*,2*S*)-2-etinilciclopropil]carbamato de *rel-terc-butilo* como un sólido incoloro.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,18 (brs, 1 H), 2,69 (d, 1 H), 2,64 (brs, 1 H), 1,38 (s, 9 H), 1,30-1,16 (m, 1 H), 1,00-0,82 (m, 2 H).

Etapa-3: A una mezcla agitada de *N*-[(1*R*,2*S*)-2-etinilciclopropil]carbamato de *rel-terc*-butilo (655 mg, 3,61 mmol, 3 eq), XPhos (57 mg, 0,12 mmol, 0,1 eq) y $PdCl_2(MeCN)_2$ (16 mg, 0,060 mmol, 0,05 eq) se desgasificó cuidadosamente en CH_3CN seco (72,2 ml) se añadieron en atmósfera inerte, Cs_2CO_3 (1,18 g, 3,61 mmol, 3 eq) y 5-(6-benciloxi-3-bromo-2-fluoro-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Int-01, 0,50 g, 1,20 mmol, 1 eq) y la mezcla resultante se agitó después a 65 °C. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de celite. La torta de filtración se enjuagó dos veces con EtOAc y los filtrados combinados se particionaron con agua. El pH se ajustó a un valor acídico al añadir 1N de una solución de $NaHSO_4$. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de MeOH (0-10 %) en EtOAc para dar 335 mg de ((1*S*,2*R*)-2-((4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil)etinil) ciclopropil)carbamato de *rel-terc*-butilo. LC-MS (LC-O): r.t. = 1,38 min; m/z 416 $[M+H-Boc]^+$; -m/z 514 $[M-H]^-$

Etapa-4: Una mezcla agitada de ((1*S*,2*R*)-2-((4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil)etinil) ciclopropil)carbamato de *rel-terc*-butilo (165 mg, 0,32 mmol, 1 eq) y pentametilbenceno (240 mg, 1,60 mmol, 5 eq) en DCM (2 ml), se enfrió a -78 °C, se trató gota a gota con 1 M de una solución de BCl_3 en DCM (0,96 ml, 0,96 mmol, 3 eq). Después de una agitación de 15 min a -78 °C, la mezcla se dejó agitar a TA. Una vez completada la reacción (monitoreo TLC), la mezcla de reacción se enfrió nuevamente a -78 °C y se inactivó cuidadosamente con una mezcla 8/2 de DCM/3N de una solución de NH_3 MeOH. La mezcla se diluyó después con MeOH y se concentró. Una coevaporación con MeOH se realizó dos veces. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa sobre gel de sílice modificado C18 usando un gradiente escalonado de MeCN (0-40 %) en H_2O para dar 53 mg de 5-[3-(4-aminopent-4-en-1-inil)-2-fluoro-6-hidroxi-fenil]-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un polvo blanco fino. LC-MS (LC-H): r.t. = 2,32 min (99,2 %); m/z 326 $[M+H]^+$; -m/z 324 $[M-H]^-$. 1H NMR (400 MHz, acetonitril-d3) δ ppm: 9,02 (brs, 1 H), 7,04 (t, 1 H), 6,73 (dd, 1 H), 6,66- 6,56 (m, 1 H), 6,00 (q, 1 H), 5,85 (brs, 1 H), 4,17 (s, 2 H), 3,88 (s, 2 H).

Tabla 3: Datos analíticos de LC-MS y NMR para compuestos ilustrativos de la invención

Código	Método de LC-MS	t.r. (mín.)	LC-MS Pureza (%)	$[M+H]^+$ (m/z)	$[M-H]^-$ (m/z)	^1H NMR 400 MHz δ ppm (DMSO-d6)

Cpd001	A	1,65	98,6	-	337	7,15 (t, 1H), 6,62 (dd, 1H), 3,94 (s, 2H) 2,87-2,83 (m, 1H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 6H)
Cpd002	B	8,42	99,2	-	325	9,85 (brs, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,63 (dd, 1H), 3,94 (s, 2H), 1,27 (s, 9H)
Cpd003	C	3,78	99,2	-	379	7,60 (s, 1 H), 7,42 - 7,54 (m, 3 H), 7,37 (t, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 3,98 (s, 2 H)
Cpd004	A	1,78	96,1	-	363	10,59 (s, 1H), 7,50-7,37 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,18 (s, 2H)
Cpd005	A	1,28	99,5	348	-	10,86 (brs, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,29 (s, 2H)
Cpd006	A	1,24	98,8	348	-	10,84 (brs, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,51-7,45 (m 2H), 6,80 (m, 1H), 4,29 (s,2H)
Cpd007	B	4,08	98,2	314	-	9,03 (brs, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,63 (s, 3H)
Cpd008	A	1,65	99,6	-	345	7,54-7,51 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 3H) 7,35 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,98 (s, 2H)
Cpd009	A	1,52	97,7	-	309	7,15 (t, 1H), 6,62 (dd, 1H), 3,93 (s, 2H) 1,56-1,50 (m, 1H), 0,89-0,84 (m, 2H), 0,72-0,71 (m, 2H)
Cpd010	D	2,47	99,7	-	416	7,21 (t, 1H), 6,66 (dd, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,28-2,23 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H)
Cpd011	A	1,74	98,9	-	325	7,17 (t, 1H), 6,64 (dd, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,32 (d, 2H), 1,91-1,79 (m, 1H), 0,98 (d, 6H)
Cpd012	A	1,66	99,2	-	381	10,31 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 6,75 (d, 1H), 3,98 (s, 2H)
Cpd013	E	3,00	98,4	368	-	7,88 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 6,73 (d, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,67 (s, 3H)
Cpd014	A	1,44	99,3	352	-	7,41 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,45 (s, 3H)
Cpd015	F	4,28	96,6	368	-	7,64 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,49 (s, 3H)
Cpd016	A	1,87	95,4	-	413	7,87-7,83 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,98 (s, 2H)
Cpd017	A	1,81	96,6	-	413	10,22 (brs, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 3,97 (s, 2H)
Cpd018	A	1,26	98,7	337	-	13,23 (brs, 1H), 7,75 (brs, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,97 (s, 2H)
Cpd019	E	1,40	99,2	326	-	9,16 (brs, 3H), 7,23 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 4,00-3,93 (m, 5H)
Cpd020	D	1,29	97,6	340	-	9,29 (brs, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,42 (brs, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,09 (brs, 1H), 2,28-2,23 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 3H)
Cpd021	E	2,6	99,9	368	-	7,23 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,39 (t, 1H), 4,15-4,13 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,79-3,70 (m, 2H), 1,76 (s, 3H)
Cpd022	A	1,2	99,4	340	-	7,19 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 3,94 (s, 2H) 3,25-2,93 (m, 5H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H)
Cpd023	E	3,54	97,2	-	351	9,84 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 4H), 1,50-1,33 (m, 6H)
Cpd024	G	1,53	97,7	-	354	8,60 (bs, 2H), 7,20 (t, 1H), 6,66 (d, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,16-3,15 (m, 2H), 3,02-2,96 (m, 3H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 2H)

Cpd025	H	2,38	99,0	-	297	9,89 (s, 1H), 6,88 - 7,31 (m, 5H), 6,64 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,42 (q, 2H), 1,16 (t, 3H)
Cpd026	C	2,82	99,0	-	341	7,22 (t, 1H), 7,09 (brs, 2H), 6,67 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,30 (brs., 3H), 1,46 (s, 6H)
Cpd027	C	3,16	98,0	-	309	7,25 (t, 1H), 7,10 (brs, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,37 (brs, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,94 (s, 3H)
Cpd028	A	1,31	96,7	-	402	7,28 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,61-5,55 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,94 (s, 3H)
Cpd029	F	4,63	98,8	-	375	7,37-7,30 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,98 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,79 (s, 3H)
Cpd030	D	1,46	90,2	-	341	7,26 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,73 (d, 2H), 4,58 (d, 2H), 3,95 (s, 2H)
Cpd031	A	1,28	99,8	-	355	7,31 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,71 (d, 2H), 4,63 (d, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,32 (s, 3H)
Cpd032	A	1,71	99,2	-	385	7,38 (d, 2H), 7,33 (t, 2H), 7,26-7,19 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 1,51-1,48 (m, 2H), 1,40-1,37 (m, 2H)
Cpd033	F	4,68	98,7	-	375	7,48-7,29 (m, 3H), 6,97 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,79 (s, 3H)
Cpd034	E	3,49	99,7	-	409	7,48 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,88 (s, 3H)
Cpd035	D	2,45	95,1	-	283	7,17 (t, 1H), 6,64 (dd, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,04 (s, 3H)
Cpd036	I	2,27	92,2	-	359	9,94 (s, 1H), 7,48 - 7,60 (m, 2H), 7,33 - 7,48 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,39 (s, 3H)
Cpd037	J	2,01	98,3	328	-	8,68-8,60 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,86 (brs, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,69-2,65 (m, 2H)
Cpd038	J	2,07	98,5	328	-	8,98 (brs, 3H), 7,06 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,77 (t, 2H)
Cpd039	A	2,00	96,1	314	-	8,60 (brs, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,95 (s, 2H)
Cpd040	H	3,08	98,9	-	365	9,80 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,33 - 7,49 (m, 3H), 7,20 - 7,30 (m, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 1H), 7,03 - 7,11 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,02 (s, 2H)
Cpd041	C	3,06	92,0	-	311	9,39 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,70 (dd, 1H), 3,96 (s, 2H), 1,48-1,65 (m, 1H), 0,71-0,83 (m, 2H), 0,42-0,56 (m, 2H)
Cpd042	C	3,62	98,0	-	327	9,42 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,25 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,09 (s, 9H)
Cpd043	C	2,91	98,0	-	299	9,34 (brs, 1H), 6,86-7,31 (m, 5H), 6,66 (d, 1H), 6,07 (brs, 1H), 3,96 (s, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,72 (s, 3H)
Cpd044	J	1,92	97,5	353	-	7,43 (t, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,11 (dd, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 5H), 1,30-1,12 (m, 5H)
Cpd045	K	2,85	96,7	347	-	9,66 (bs, 1H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,37 (t, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,73 (d, 1H), 3,99 (s, 2H)
Cpd046	L	1,03	99,3	342	-	9,5 (bs, 1H), 8,6 (bs, 2H), 7,03 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,16-3,14 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 2H), 2,49-2,45 (m, 4H)
Cpd047	E	3,40	99,9	-	325	9,29 (brs, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,44-2,32 (m, 4H), 1,73-1,58 (m, 4H)

Cpd048	A	1,15	96,8	-	381	9,59 (s, 1H), 9,28 (brs, 1H), 7,21-6,95 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,06-2,90 (m, 4H), 2,70-2,57 (m, 3H), 2,42-2,39 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 2H), 0,91 (t, 3H)
Cpd049	H	1,93	95,1	-	404	10,09 (brs, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,01-3,12 (m, 3H), 1,58 (s, 6H)
Cpd050	H	1,65	99,9	349	347	9,19 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 7,37-7,43 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 3,99 (s, 2H)
Cpd051	A	1,63	97,2	-	381	10,32 (s, 1H), 7,53-7,36 (m, 3H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,98 (s, 2H)
Cpd052	A	1,21	99,4	388	-	8,69 (dd, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 3,99 (s, 2H)
Cpd053	C	2,67	98,0	432	430	9,96 (brs, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,92-2,80 (m, 4H), 1,93 (ddd, 2H), 1,74-1,59 (m, 2H)
Cpd054	C	2,68	99,0	432	430	9,98 (brs, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 1H), 2,99-2,79 (m, 6H), 2,04-1,89 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,61-1,44 (m, 2H)
Cpd055	D	2,14	95,0	-	313	7,25 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,31 (s, 3H)
Cpd056	E	2,63	98,8	337	-	13,16 (brs, 1H), 8,05-7,77 (2H), 7,27 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,96 (s, 2H)
Cpd057	A	1,58	97,6	-	311	7,15 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,79 (m, 1H), 1,20 (d, 6H)
Cpd058	A	1,34	98,2	378	-	8,15-8,14 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,88 (t, 1H), 5,98 (d, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,84 (s, 3H)
Cpd059	A	1,16	99,4	362	-	8,59 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,50 (s, 3H)
Cpd060	A	1,23	97,6	-	339	7,16 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,90 (t, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,42 (d, 2H), 0,85 (brs, 4H)
Cpd061	A	1,25	98,8	351	-	8,05 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,84 (s, 3H)
Cpd062	F	3,95	95,5	-	339	6,86 (t, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,94 (t, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,50 (t, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H)
Cpd063	C	3,17	97,8	-	323	600 MHz: 6,56 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,63-1,51 (m, 1H), 0,93-0,85 (m, 2H), 0,75-0,67 (m, 2H)
Cpd064	A	1,57	97,3	337	-	12,92 (brs, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,29-7,04 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 3,98 (s, 2H)
Cpd065	B	5,50	96,7	337	-	12,62 (brs, 1H), 10,07 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 3,97 (s, 2H)
Cpd066	F	4,22	97,4	387	-	11,89 (brs, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 3,99 (s, 2H)
Cpd067	A	1,27	99,1	349	-	8,84 (d, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 6,78 (d,1H), 3,98 (s, 2H)
Cpd068	E	3,21	97,9	382	-	8,68 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 3,98 (s, 2H)
Cpd069	A	1,23	98,7	362	-	10,61 (brs, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,33 (s, 3H)
Cpd071	A	1,13	94,1	-	376	7,24 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,01 (s, 3H)

Cpd072	F	3,68	91,3	-	327	7,17 (t, 1H), 6,65 (dd, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 1,44 (s, 6H)
Cpd073	A	1,66	96,7	-	325	7,16 (t, 1H), 6,63 (dd, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,64-2,59 (m, 1H), 1,55-1,41 (m, 2H), 1,18 (d, 3H), 1,00 (t, 3H)
Cpd074	A	1,62	99,0	-	359	7,21 (t, 1H), 6,66 (dd, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,17-2,97 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 2H)
Cpd075	A	1,27	98,2	388	-	13,68 (brs, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 3,99 (s, 2H)
Cpd076	A	1,27	97,8	-	390	7,22 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,37 (q, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,43 (d, 3H)
Cpd077	C	2,63	99,0	353	351	7,17 (t, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,83 (d, 2 H), 3,60 (d, 2 H), 2,08-2,03 (m, 2 H), 1,38 (t, 1 H)
Cpd078	I	2,19	98,0	-	337	7,34 (brs, 1 H), 7,16 (t, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 1,43 (dd, 1 H), 1,22 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 0,88 (dd, 1 H), 0,57 (t, 1 H)
Cpd079	H	1,31	91,9	352	351	7,16 (t, 1 H), 6,64 (dd, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,14-3,06 (m, 2 H), 2,96-2,86 (m, 2 H), 1,93-1,86 (m, 2 H), 1,61-1,55 (m, 1 H)
Cpd080	A	1,06	95,3	328	-	7,23 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,01-2,88 (m, 3H), 1,24 (d, 3H)
Cpd080-en1	B	5,41	95,0	328	-	7,86 (brs, 3H), 7,23 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,98-2,84 (m, 3H), 1,24 (d, 3H)
Cpd080-en2	A	1,11	99,7	328	-	8,08 (brs, 3H), 7,24 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,03-2,91 (m, 3H), 1,25 (d, 3H)
Cpd081	A	1,03	98,5	338	-	8,54 (s, 1H), 7,41 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,98 (s, 2H)
Cpd082	A	1,38	99,0	373	-	8,99 (dd, 2H), 8,53 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 6,75 (d,1H), 3,98 (s, 2H)
Cpd083	A	1,25	98,6	404	-	7,24 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,05 (s, 3H)
Cpd084	A	1,21	98,7	349	-	9,31 (dd, 1H), 9,26 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,44 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 3,98 (s, 2H)
Cpd085	V	3,10	96,9	349	-	10,96 (brs, 1H), 9,22 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,29 (s, 2H)
Cpd086	H	2,46	96,8	444	442	7,18 (t, 1 H), 6,65 (dd, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,53-3,45 (m, 2 H), 3,44-3,37 (m, 2 H), 3,11 (q, 2 H), 2,06-1,98 (m, 2 H), 1,53 (t, 1 H), 1,19 (t, 3 H)
Cpd087	C	2,55	99,5	430	428	7,49 (b.s, 1 H), 7,24-7,11 (m, 1 H), 6,64 (dd, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,49-3,42 (m, 3 H), 3,40-3,38 (m, 2 H), 2,93 (s, 2 H), 2,09-1,99 (m, 2 H), 1,57 (t, 1 H)
Cpd088	C	2,74	96,3	410	408	7,16 (t, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,60-3,55 (m, 4 H), 3,55 (s, 1 H), 1,98 (d, 2 H), 1,84 (s, 1 H), 1,40 (t, 1 H)
Cpd089	H	2,83	98,7	456	454	7,65 (brs, 2 H), 7,18 (t, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,51-3,47 (m, 4 H), 2,81-2,66 (m, 1 H), 2,11-1,97 (m, 2 H), 1,68-1,50 (m, 1 H), 1,04-0,94 (m, 2 H), 0,94-0,82 (m, 2 H)
Cpd090	H	2,94	99,0	501	499	7,55 (brs, 1 H), 7,18 (t, 1 H), 6,65 (dd, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,66-3,56 (m, 4 H), 3,48 (d, 2 H), 3,38 (dt, 3 H), 3,12-3,03 (m, 4 H), 2,06-1,96 (m, 2 H), 1,56 (t, H)
Cpd091	H	3,36	97,3	-	504	7,45-7,32 (m, 5 H), 7,17 (t, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 4,51-4,43 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 3,46-3,38 (m, 2 H), 2,03-1,94 (m, 2 H), 1,46 (t, 1 H), 1,32-1,17 (m, 2 H)

Cpd092	H	2,77	99,9	514	512	7,17 (t, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,85-3,58 (brs, 1 H), 3,52-3,44 (m, 3 H), 3,41 (brs, 2 H), 3,28-2,90 (brs, 4 H), 2,83 (s, 3 H), 2,06 (brs, 2 H), 1,62 (t, 1 H)
Cpd093	C	2,49	98,3	431	429	7,17 (t, 1 H), 6,83 (brs, 2 H), 6,64 (d, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,32 (brs, 2 H), 3,26-3,20 (m, 2 H), 2,02 (brs, 2 H), 1,61 (t, 1 H)
Cpd094	A	1,3	97,9	286	-	7,17 (t, 1H), 6,64 (dd, 1H), 3,94 (s, 2H)
Cpd095	V	1,48	92,0	342	-	7,02 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,70 (brs, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 1,78 (brs, 2H)
Cpd096	V	1,15	95,3	342	-	7,02 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,01 (brs, 2H), 2,39 (t, 2H), 1,65 (brs, 2H)
Cpd097	B	3,61	90,2	314	-	7,22 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,65 (t, 2H)
Cpd98	H	2,62	97,5	-	379	9,92 (br. s., 1 H), 7,16 (t, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,76-3,52 (m, 4 H), 1,61 (t, 2 H), 1,58-1,51 (m, 1 H), 1,51-1,43 (m, 1 H), 1,39-1,28 (m, 1 H), 0,96 (dd, 1 H), 0,67 (t, 1 H)
Cpd099	A	1,45	98,1	444	-	7,40 (brs, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 2H)
Cpd100	A	1,42	93,6	-	442	7,17 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 3,96-3,93 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,89-1,80 (m, 4H), 1,23-1,20 (m, 2H), 1,06-1,04 (m, 1H)
Cpd101	A	1,13	95,0	352	-	10,04-8,65 (brs, 2H), 7,32 (t, 1H), 6,68 (dd, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,59 (dd, 2H), 3,12 (d, 2H), 2,28-2,22 (m, 3H)
Cpd102	H	1,92	93,0	366	364	7,16 (t, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 3,94 (d, 4 H), 3,20-3,10 (m, 1 H), 2,65-2,57 (m, 2 H), 2,36-2,28 (m, 2 H)
Cpd103	H	1,65	96,3	340	338	7,20 (t, 1 H), 6,69 (dd, 1 H), 4,03-3,96 (m, 2 H), 3,60-3,50 (m, 1 H), 3,14-3,01 (m, 1 H), 2,68-2,57 (m, 2 H), 2,20 (qd, 2 H)
Cpd104	H	1,42	97,7	340	338	7,29-7,11 (m, 1 H), 6,69 (dd, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,96-3,83 (m, 1 H), 3,49-3,37 (m, 1 H), 2,72-2,59 (m, 1 H), 2,49-2,36 (m, 3 H), 2,31-2,16 (m, 1 H)
Cpd105	C	2,14	95,6	341	339	7,15 (t, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 4,67 (t, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,48-3,39 (m, 1 H), 3,30-3,23 (m, 1 H), 1,46-1,38 (m, 1 H), 1,38-1,29 (m, 1 H), 0,88-0,77 (m, 2 H)
Cpd106	H	2,69	98,2	355	353	9,89 (brs, 1 H), 7,28-7,11 (m, 2 H), 7,08 (brs, 1 H), 6,95 (brs, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 3,21-3,12 (m, 1 H), 1,53-1,34 (m, 2 H), 0,98-0,88 (m, 1 H), 0,87-0,76 (m, 1 H)
Cpd107	C	2,08	96,5	368	366	9,96 (br. s, 1 H), 8,22 (q, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 2,61 (d, 3 H), 1,99-1,90 (m, 1 H), 1,82-1,76 (m, 1 H), 1,26-1,19 (m, 1 H), 1,10 (ddd, 1 H)
Cpd108	A	1,17	95,3	419	-	10,27 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,77 (s, 6H)
Cpd109	E	2,31	95,9	381	-	10,19 (s, 1H), 7,97 (brs, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,99 (brs, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,67 (t, 2H)
Cpd110	A	1,09	95,7	394	-	8,66 (brs, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,53 (d, 3H)
Cpd111	E	2,61	99,3	408	-	10,07 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,32 (brs, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,33 (brs, 2H), 2,67 (brs, 6H)

Cpd112	H	1,39	96,0	354	352	7,28 (t, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 6,39 (d, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 4,04-3,94 (m, 2 H), 3,42-3,26 (m, 4 H), 1,98-1,86 (m, 3 H), 1,71-1,60 (m, 1 H)
Cpd113	A	1,14	99,3	408	-	10,07 (s, 1H), 9,27 (brs, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,52 (t, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,54 (brs, 2H), 2,78 (s, 6H)
Cpd114	B	5,61	95,9	342	-	9,82 (brs, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,04 (brs, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,42 (brs, 2H), 2,83 (s, 3H)
Cpd115	A	1,01	98,9	342	-	9,83 (brs, 1H), 9,69 (s, 1H) 7,02 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,09 (brs, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,42 (brs, 2H), 2,86 (brs, 5H)
Cpd116	F	3,67	95,1	381	-	8,05 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,72 (q, 2H)
Cpd117	E	3,09	96,2	367	-	7,14 (t, 1Ht), 6,61 (d, 1H), 4,57 (bs, 1H), 4,15 (t, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 3H), 1,63 (t, 2H)
Cpd118	H	0,97	94,9	-	312	7,24 (t, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 4,37 (q, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 1,48 (d, 3 H)
Cpd119	H	1,01	98,2	-	312	7,24 (t, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 4,40 (q, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 1,47 (d, 3 H)
Cpd120	H	2,31	98,9	499	497	7,17 (t, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,54-3,42 (m, 6 H), 2,86 (t, 2 H), 2,14-1,99 (m, 4 H), 1,79-1,67 (m, 2 H), 1,58 (brs, 1 H)
Cpd121	H	2,36	99,4	488	486	7,16 (t, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,45 (d, 2 H), 3,38-3,34 (m, 2 H), 3,28 (t, 2 H), 2,94 (t, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 2,05 (brs, 2 H), 1,59 (t, 1 H)
Cpd122	H	1,99	93,2	366	364	6,93 (t, 1 H), 6,33 (d, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 2,97 (d, 2 H), 2,26-2,22 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,76-1,72 (m, 3 H), 1,64 (s, 2 H)
Cpd123	C	2,05 2,16	95,2	380	378	7,20 (t, 1 H), 6,74-6,63 (m, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 3,34-3,22 (m, 1 H), 3,22-3,09 (m, 4 H), 2,50-2,43 (m, 1 H), 2,43-2,32 (m, 1 H), 2,26-2,09 (m, 2 H), 2,09-1,94 (m, 2 H)
Cpd124-en1	A	1,05	96,2	342	-	8,63 (brs, 2H), 7,23 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,14-3,04 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,26 (d, 3H)
Cpd124-en2	A	1,06	95,4	342	-	8,52 (brs, 2H), 7,23 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,13-3,03 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,26 (d, 3H)
Cpd125-en1	A	1,13	96,9	342	-	7,99 (brs, 4H), 7,25 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,99-2,81 (m, 3H), 1,68-1,44 (m, 2H), 1,03 (t, 3H)
Cpd125-en2	A	1,13	97,7	342	-	8,09 (brs, 3H), 7,25 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,97-2,88 (m, 3H), 1,69-1,43 (m, 2H), 1,05 (t, 3H)
Cpd126-en1	A	1,12	98,9	342	-	8,06 (brs, 3H), 7,18 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,87-2,82 (s, 1H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,23 (d, 3H)
Cpd126-en2	A	1,13	95,1	342	-	7,57 (brs, 3H), 7,17 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,17-2,83 (m, 3H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,22 (d, 3H)
Cpd127	H	2,47	95,0	487	485	9,96 (s, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,59-3,45 (m, 6 H), 3,40-3,35 (m, 2 H), 2,81-2,74 (m, 6 H), 2,12-2,05 (m, 2 H), 1,61 (t, 1 H)
Cpd128	C	1,73	92,7	340	338	8,04 (brs, 2 H), 7,23 (t, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 4,34-4,15 (m, 2 H), 2,93-2,79 (m, 1 H), 2,78-2,62 (m, 1 H), 1,73-1,63 (m, 1 H), 1,51-1,37 (m, 1 H), 1,05-0,91 (m, 2 H)
Cpd129	C	2,52	95,2	418	416	7,21 (t., 1 H), 7,16 (t, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,03-2,83 (m, 5 H), 1,53-1,43 (m, 1 H), 1,43-1,29 (m, 1 H), 0,96-0,81 (m, 2 H)

Cpd130	A	1,08	96,9	342	-	8,96 (brs, 2H), 7,08 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,03-3,91 (m, 4H), 3,70-3,65 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 1,30 (d, 3H)
Cpd131	A	0,98	97,8	342	-	8,73 (brs, 2H), 7,20 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,05-3,91 (m, 4H), 3,71-3,65 (m, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,41-2,33 (m, 1H), 1,30 (d, 3H)
Cpd132	A	1,10	97,7	342	-	8,97 (brs, 3H), 7,08 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,03-3,91 (m, 4H), 3,70-3,64 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 1,30 (d, 3H)
Cpd133	A	1,00	97,9	342	-	9,01 (brs, 3H), 7,20 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,06-3,92 (m, 4H), 3,73-3,67 (m, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,41-2,33 (m, 1H), 1,31 (d, 3H)
Cpd134	C	2,05	99,5	380	378	7,18 (t, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,25-2,98 (m, 4 H), 1,89-1,78 (m, 1 H), 1,77-1,64 (m, 3 H), 1,55-1,42 (m, 1 H), 1,04 (dd, 1 H), 0,77 (t, 1 H)
Cpd135	C	2,95	97,4	458	456	7,18 (brs, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 3,95 (brs, 2 H), 3,12 (brs, 2 H), 2,89 (brs, 3 H), 1,70 (brs, 2 H), 1,60 (brs, 2 H), 1,43 (brs, 1 H), 0,99 (brs, 1 H), 0,70 (brs, 1 H)
Cpd136	A	1,05	99,2	328	-	7,86 (brs, 3H), 7,24 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,37-3,32 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 2H), 1,26 (d, 3H)
Cpd137	A	1,05	98,0	328	-	8,16 (brs, 3H), 7,24 (t, 1H), 6,67 (dd, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,43-3,38 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 2H), 1,29 (d, 3H)
Cpd138	H	2,32	99,2	326	324	(acetonitril-d3) 9,02 (brs, 1 H), 7,04 (t, 1 H), 6,73 (dd, 1 H), 6,66-6,56 (m, 1 H), 6,00 (q, 1 H), 5,85 (brs, 1 H), 4,17 (s, 2 H), 3,88 (s, 2 H).
Cpd139	A	1,08	99,9	354	-	9,06 (brs, 3H), 7,04 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,14 (brs, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 1,13-1,08 (m, 2H), 1,04-1,01 (m, 2H)
Cpd140	H	1,66	98,6	354	352	7,09 (t, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 2,90 (dd, 1 H), 2,82-2,69 (m, 1 H), 2,44 (brs, 3 H), 1,62 (brs., 1 H), 1,37 (brs, 1 H), 0,98 (brs, 1 H), 0,91 (brs, 1 H)
Cpd141	H	1,82	99,2	368	366	7,17 (t, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,08-2,93 (m, 2 H), 2,78 (s, 6 H), 1,75-1,65 (m, 1 H), 1,56-1,44 (m, 1 H), 1,14-1,05 (m, 1 H), 1,04-0,94 (m, 1 H)
Cpd142-en1	X	2,47	98,5	-	364	7,86 (brs, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,43-3,38 (m, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,78-1,76 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 2H)
Cpd142-en2	X	2,47	97,1	-	364	8,15 (brs, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,43-3,38 (m, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,79-1,76 (m, 1H), 1,52-1,49 (m, 2H)
Cpd143	E	2,03	99,9	358	-	8,89 (brs, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,01 (brs, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,91-3,85 (m, 2H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,16-3,13 (m, 1H),3,03-3,01 (m, 1H)
Cpd144	E	1,96	99,7	358	-	8,87 (brs, 3H), 7,33 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,01 (brs, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,48-3,35 (m, 5H)
Cpd145	A	1,04	95,2	342	-	8,27 (brs, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,33 (brs, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,34-3,31 (m, 1H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 1,19 (d, 3H)

Cpd146	E	2,69	95,0	356	-	8,85 (brs, 3H), 6,57 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,54 (brs, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,48 (t, 2H), 1,08 (t, 3H)
Cpd147	E	2,56	96,4	356	-	9,05 (brs, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,85 (brs, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,30 (t, 2H), 1,08 (t, 3H)
Cpd148	H	0,95	97,9	328	326	7,25 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,55 (s, 3H)
Cpd149-en1	A	1,07	99,8	330	-	7,95 (brs, 3H), 7,33 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,02 (dd, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,88-2,75 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 1H), 1,09 (d, 3H)
Cpd149-en2	A	1,07	99,6	330	-	7,94 (brs, 3H), 7,33 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,02 (dd, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 1H), 1,09 (d, 3H)
Cpd150	H	1,84	93,6	412	-	9,87 (brs, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,45 (dd, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,71 (s, 6H), 1,55—1,35 (m, 2H), 0,95—0,75 (m, 2H)
Cpd151	H	3,04	95,8	-	357	9,93 (s, 1 H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (t, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,63 (dd, 1 H), 3,94 (s, 1 H), 3,70-3,57 (m, 2 H), 1,70-1,56 (m, 2 H), 1,07 (dt, 1 H), 0,98 (dt, 1 H)
Cpd152	A	2,37	98,0	410	408	(grabado en D2O): 7,21 (t, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 4,29 (s, 2 H), 3,80 (brs, 4 H), 2,92 (brs, 4 H), 2,74 (dd, 1 H), 2,59 (dd, 1 H), 1,49-1,42 (m, 1 H), 1,42-1,34 (m, 1 H), 1,11-1,03 (m, 1 H), 0,89-0,80 (m, 1 H)
Cpd153	H	1,94	98,0	394	392	9,96 (s, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,21-3,14 (m, 1 H), 3,13-3,04 (m, 1 H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,01 (brs, 2 H), 1,90 (brs, 2 H), 1,79-1,69 (m, 1 H), 1,59-1,46 (m, 1 H), 1,15-1,05 (m, 1 H), 1,04-0,97 (m, 1 H)
Cpd154	H	3,03	99,0	430	428	(D2O) 7,31-7,22 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,37-3,25 (m, 2H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 2,47 (tt, 2H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,46-1,37 (m, 1H), 1,10 (dt, 1H), 0,89 (dt, 1H)
Cpd155	H	2,03	96,0	423	421	9,92 (brs, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 1,50-1,27 (m, 2 H), 0,97 (brs, 1 H), 0,79 (brs, 1 H). Protones de piperazina bajo señal DMSO
Cpd156	A	1,12	99,7	356	-	9,03 (brs, 3H), 7,06 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,99-3,91 (m, 4H), 3,46-3,42 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,52-1,45 (m, 1H), 0,95 (t, 3H)
Cpd157	A	1,01	99,5	356	-	8,95 (brs, 3H), 7,20 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,99-3,89 (m, 4H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,14-3,09 (m, 1H), 1,49-1,44 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 1H), 0,83 (t, 3H)
Cpd158	A	1,16	98,6	368	-	9,01 (brs, 3H), 7,08 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,48 (q, 1H), 3,01 (q, 1H), 2,24 (q, 1H), 0,90-0,87 (m, 1H), 0,69-0,66 (m, 1H), 0,50-0,40 (m, 2H), 0,26-0,22 (m, 1H)
Cpd159	A	1,04	98,0	368	-	8,90 (brs, 3H), 7,23 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 3H), 3,43-3,38 (m, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 2,80 (brs, 1H), 0,89-0,84 (m, 1H), 0,32-0,30 (m, 2H), 0,87-0,11 (m, 1H), 0,04-0,00 (m, 1H)
Cpd160	A	1,32	96,9	384	-	8,33 (brs, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,74 (brs, 2H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,75 (brs, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 1,63-1,60 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 1H), 0,94-0,85 (m, 6H)

Cpd161	H	1,70	99,5	326	-	7,30 (t, 1 H), 6,78-6,63 (m, 1 H), 5,41 (dd, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 3,48-3,34 (m, 1 H), 3,27 (dt, 1 H), 2,24-2,06 (m, 1 H), 2,06-1,91 (m, 1 H)
Cpd162	Q	1,15	99,5	342	-	8,78 (brs, 3H), 6,58 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,56 (brs, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,15 (s, 3H)
Cpd163	Q	1,06	98,4	342	-	8,91 (brs, 3H), 6,57 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,96 (brs, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,14 (s, 3H)
Cpd156-en1	F	3,57	98,7	356	-	8,99 (brs, 3H), 7,06 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,96-3,93 (m, 4H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H), 0,95 (t, 3H)
Cpd156-en2	F	3,57	98,2	356	-	9,01 (brs, 3H), 7,06 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,96-3,93 (m, 4H), 3,45-3,42 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H), 1,75-1,72 (m, 1H), 1,50-1,46 (m, 1H), 0,95 (t, 3H)
Cpd158-en1	A	1,17	99,4	368	-	8,72 (brs, 2H), 7,08 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,96-3,94 (m, 4H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,93 (t, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 0,91-0,83 (m, 1H), 0,69-0,62 (m, 1H), 0,49-0,44 (m, 2H), 0,24-0,19 (m, 1H)
Cpd158-en2	A	1,16	98,0	368	-	8,54 (brs, 2H), 7,08 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,96-3,91 (m, 4H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,89 (t, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 0,89-0,82 (m, 1H), 0,67-0,64 (m, 1H), 0,47-0,38 (m, 2H), 0,24-0,21 (m, 1H)
Cpd164	A	1,04	99,1	356	-	9,32 (brs, 3H), 6,93 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,30 (t, 2H), 2,85 (td, 2H), 1,27 (s, 6H)
Cpd165	A	1,02	99,7	356	-	8,88 (brs, 3H), 7,19 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,84 (td, 2H), 1,50 (s, 6H)
Cpd166	H	2,42	99,2	513	-	9,90 (s, 1 H), 7,10 (t, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 3,50-3,34 (m,8 H), 2,80 (brs, 1 H), 2,67 (brs, 3 H), 2,15–2,03 (m, 2 H), 1,99 (brs, 2 H), 1,80-1,62 (m, 2 H), 1,52 (brs, 1 H)
Cpd167	A	1,00	99,6	356	-	9,68 (s, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,07 (brs, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,43 (brs, 2H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,83 (brs, 2H), 1,22 (t, 3H)
Cpd168	A	1,03	99,5	398	-	9,17 (brs, 3H), 7,06 (t, 1H), 6,72 (t, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,39 (s, 2H), 1,78 (td, 2H), 1,63 (d, 2H)

Parte B: Procedimientos farmacológicos experimentales/procedimientos para determinar la actividad biológica de los compuestos de la invención

Ejemplo 40: Actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de PTPN2 y/o PTPN1

Ensayo de actividad de fosfatasa para determinar la potencia frente a PTPN2

La actividad del compuesto se determinó usando una proteína PTPN2 etiquetada con GST (TC45, acceso núm. NP_002819.2) (motivo Active, Cat. núm. 31592) en una reacción

enzimática in vitro. El ensayo enzimático usado para determinar la potencia fue el ensayo de inhibición de la actividad fosfatasa (PTP). El ensayo se realiza usando un regulador que comprende 50 mM de HEPES pH 7,5, 2 mM de EDTA, 3 mM de DTT y 100 mM de NaCl, y como sustrato fosforilado se usó 10 µm de fosfato de 6,8-difluoro-4-metilumbeliferilo (DiFMUP) (ThermoFisher, Cat. núm. D6567).

El ensayo se lleva a cabo a temperatura ambiente en una placa de 384 pozos. Los compuestos se dispensaron en una placa blanca de 384 pocillos a concentraciones variables (10 puntos, dilución 1: 5). A continuación, se añadió la enzima PTPN2 a una concentración final de 4 nM y se incubó con el compuesto durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, la reacción se inicia al añadir la mezcla del sustrato (DIFMUP) a cada pocillo de la placa de reacción hasta alcanzar una concentración final de 10 µm, seguida de una incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Finalmente, una solución de inactivación se añadió a las placas de reacción y la actividad fosfatasa de la enzima PTPN2 se evalúa al monitorear la aparición del producto fluorescente 6,8-difluoro-7-hidroxil-4-cumarin (DiFMU) a partir de DiFMUP usando el lector de placas multimodo EnVision® (PerkinElmer, Cat. núm. 2105-0010) con una excitación de 360 nm y una emisión a 450 nm para DiFMU. El % de conversión de DiFMU (la cantidad de sustrato fosforilado que fue desfosforilado por PTPN2) se graficó frente a la concentración del inhibidor de PTPN2 de bajo peso molecular, y los datos se ajustaron usando una ecuación de cuatro parámetros. Cada placa tenía un control positivo (sin la enzima PTPN2) y un control negativo (DMSO + enzima PTPN2), que se usaron para calcular el % de inhibición. El % de inhibición se usó después para determinar los valores de IC50 de los compuestos descritos en la presente para la enzima PTPN2 específica.

Ensayo de actividad de fosfatasa para determinar la potencia frente a PTPN1

La actividad del compuesto se determinó usando una proteína PTPN1 etiquetada con GST (PTP1B, acceso núm. NP_002818.1) (motivo Active, Cat. núm. 81034) en una reacción enzimática in vitro. El ensayo enzimático usado para determinar la potencia fue el ensayo de inhibición de la actividad fosfatasa (PTP). El ensayo se realiza usando un regulador que comprende 50 mM de HEPES pH 7,5, 2 mM de EDTA, 3 mM de DTT y 100 mM de NaCl, y como sustrato fosforilado se usó 10 µm de fosfato de 6,8-difluoro-4-metilumbeliferilo (DiFMUP) (ThermoFisher, Cat. núm. D6567).

El ensayo se lleva a cabo a temperatura ambiente en una placa de 384 pozos. Los compuestos se dispensaron en una placa blanca de 384 pocillos a concentraciones variables (10 puntos, dilución 1: 5). A continuación, se añadió la enzima PTPN1 a una concentración final de 2 nM y se incubó con el compuesto durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, la reacción se inicia al añadir la mezcla del sustrato (DIFMUP) a cada pocillo de la placa de reacción hasta alcanzar una concentración final de 10 µm, seguida de una incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Finalmente, una solución de inactivación se añadió a las placas de reacción y la actividad fosfatasa de la enzima PTPN1 se evalúa al monitorear la aparición del producto fluorescente 6,8-difluoro-7-hidroxil-4-cumarin (DiFMU) a partir de DiFMUP usando el lector de placas multimodo EnVision® (PerkinElmer, Cat. núm. 2105-0010) con una excitación de 360 nm y una emisión a 450 nm para DiFMU. El % de conversión de DiFMU (la cantidad de sustrato fosforilado que fue desfosforilado por PTPN2) se graficó frente a la concentración del inhibidor de PTPN1 de bajo peso molecular, y los datos se ajustaron usando una ecuación de cuatro parámetros. Cada placa tenía un control positivo (sin la enzima PTPN1) y un control negativo (DMSO + enzima PTPN1), que se usaron para calcular el % de inhibición. El % de inhibición se usó después para determinar

los valores de IC_{50} de los compuestos descritos en la presente para la enzima PTPN1 específica. Las actividades de los compuestos ilustrativos de la invención en los ensayos de inhibición de PTPN2 y PTPN1 se ilustran en la tabla a continuación.

Tabla 4: Actividad inhibidora de PTPN2 y PTPN1 de los compuestos de la invención. "A" representa IC_{50} <20 nM; "B" representa un IC_{50} de 20 nM ≤ IC_{50} ≤ 100 nM y "C" representa IC_{50} 100 nM < IC_{50} ≤ 1 µm.

PTPN2 - valor de IC50	Compuestos	PTPN1 - valor de IC50	Compuestos
A	Cpd001, Cpd003, Cpd004, Cpd006, Cpd008, Cpd033, Cpd034, Cpd036, Cpd040, Cpd053, Cpd063, Cpd066, Cpd068, Cpd075, Cpd086, Cpd087, Cpd089, Cpd090, Cpd091, Cpd092, Cpd093, Cpd099, Cpd100, Cpd103, Cpd106, Cpd108, Cpd110, Cpd112, Cpd113, Cpd115, Cpd117, Cpd120, Cpd121, Cpd123, Cpd124-en2, Cpd125-en2, Cpd127, Cpd128, Cpd129, Cpd139, Cpd140, Cpd141, Cpd142-en1, Cpd142-en2, Cpd145, Cpd149-en2, Cpd151, Cpd152, Cpd153, Cpd154, Cpd156, Cpd156-en1, Cpd156-en2, Cpd158, Cpd158-en1, Cpd158-en2, Cpd160, Cpd166, Cpd168	A	Cpd001, Cpd003, Cpd004, Cpd006, Cpd008, Cpd009, Cpd010, Cpd012, Cpd014, Cpd015, Cpd016, Cpd017, Cpd018, Cpd021, Cpd028, Cpd029, Cpd033, Cpd034, Cpd036, Cpd040, Cpd041, Cpd045, Cpd051, Cpd052 Cpd053, Cpd054, Cpd056, Cpd059, Cpd061, Cpd063, Cpd065, Cpd066, Cpd068, Cpd069, Cpd075, Cpd077, Cpd082, Cpd083, Cpd084, Cpd086, Cpd087, Cpd088, Cpd089, Cpd090, Cpd091, Cpd092, Cpd093, Cpd099, Cpd100, Cpd105, Cpd106, Cpd107, Cpd110, Cpd112, Cpd113, Cpd116, Cpd117, Cpd120, Cpd121, Cpd123, Cpd124-en2, Cpd127, Cpd129, Cpd139, Cpd142-en1, Cpd142-en2, Cpd143, Cpd145, Cpd149-en2, Cpd151, Cpd152, Cpd153, Cpd154, Cpd156, Cpd156-en1, Cpd156-en2, Cpd158, Cpd158-en1, Cpd158-en2, Cpd160, Cpd166, Cpd168
B	Cpd005, Cpd007, Cpd009, Cpd010, Cpd011, Cpd012, Cpd013, Cpd014, Cpd015, Cpd016, Cpd017, Cpd018, Cpd019, Cpd020, Cpd021, Cpd022, Cpd023, Cpd024, Cpd025, Cpd027, Cpd028, Cpd029, Cpd035, Cpd038, Cpd039, Cpd041, Cpd042, Cpd044, Cpd045, Cpd046, Cpd048, Cpd050, Cpd051, Cpd052, Cpd054, Cpd056, Cpd057, Cpd058, Cpd059, Cpd061, Cpd065, Cpd067, Cpd069, Cpd071, Cpd073, Cpd074, Cpd077, Cpd079, Cpd080, Cpd080-en1, Cpd080-en2, Cpd082, Cpd083, Cpd084, Cpd088, Cpd094, Cpd096, Cpd097, Cpd102, Cpd104, Cpd105, Cpd107, Cpd109, Cpd116, Cpd118, Cpd119, Cpd122, Cpd124-en1, Cpd125-en1, Cpd126-en1, Cpd126-en2, Cpd130, Cpd131, Cpd132, Cpd133, Cpd134, Cpd135, Cpd136, Cpd137, Cpd143, Cpd144, Cpd148, Cpd149-en1, Cpd150, Cpd155, Cpd157, Cpd159, Cpd161, Cpd163, Cpd165, Cpd167	B	Cpd002, Cpd005, Cpd007, Cpd011, Cpd013, Cpd019, Cpd020, Cpd022, Cpd023, Cpd024, Cpd025, Cpd027, Cpd032, Cpd035, Cpd037, Cpd038, Cpd039, Cpd042, Cpd043, Cpd044, Cpd046, Cpd047, Cpd048, Cpd049, Cpd050, Cpd057, Cpd058, Cpd060, Cpd062, Cpd067, Cpd071, Cpd073, Cpd074, Cpd076, Cpd078, Cpd079, Cpd080, Cpd080-en1, Cpd080-en2, Cpd085, Cpd094, Cpd096, Cpd097, Cpd098, Cpd102, Cpd103, Cpd104, Cpd108, Cpd109, Cpd111, Cpd115, Cpd119, Cpd122, Cpd124-en1, Cpd125-en1, Cpd125-en2, Cpd126-en1, Cpd126-en2, Cpd128, Cpd134, Cpd135, Cpd136, Cpd137, Cpd140, Cpd141, Cpd144, Cpd148, Cpd149-en1, Cpd150, Cpd155, Cpd157, Cpd161, Cpd165, Cpd167
C	Cpd002, Cpd026, Cpd030, Cpd031, Cpd032, Cpd037, Cpd043, Cpd047, Cpd049, Cpd055, Cpd060, Cpd062, Cpd064, Cpd072, Cpd076, Cpd078, Cpd081, Cpd085, Cpd095, Cpd098,	C	Cpd026, Cpd030, Cpd031, Cpd055, Cpd064, Cpd072, Cpd081, Cpd095, Cpd101, Cpd114,

	Cpd101, Cpd111, Cpd114, Cpd138, Cpd146, Cpd147, Cpd162, Cpd164		Cpd118, Cpd138, Cpd146, Cpd147, Cpd159, Cpd162, Cpd163, Cpd164

Ejemplo 41: Actividad de los compuestos de la invención para potenciar/mejorar la inhibición del crecimiento tumoral inducida/mediada por IFNγ

IFNγ es una citoquina que es producida por las células inmunes, como las células T o las células NK. Desempeña un papel crucial en la regulación de las respuestas inmunitarias antitumorales y se ha demostrado que posee efectos antiproliferativos y antitumorales en diversos tipos de cáncer, incluido el melanoma y el cáncer colorrectal. Cabe destacar que el crecimiento tumoral se ve favorecido cuando la señalización de IFNγ está alterada, mientras que la potenciación de la señalización de IFNγ conduce a una mayor inhibición del crecimiento tumoral. Dado que PTPN2 y PTPN1 actúan como reguladores negativos de la señalización de citocinas, incluida la señalización de IFNγ, al desfosforilar las proteínas JAK y STAT, los compuestos de la invención facilitan la detención del crecimiento tumoral en presencia de IFNγ. Los compuestos de la presente invención amplifican la inhibición del crecimiento de células de melanoma B16F10 de ratón y de células de cáncer colorrectal T84 humanas en presencia de IFNγ.

Ensayo de inhibición del crecimiento inducida por IFNγ en células B16F10 de ratón

Las células de melanoma B16F10 de ratón (ATCC, Cat. núm. CRL-6475) se sembraron a una densidad de 1.500 células por pocillo en dos placas de 96 pocillos con fondo blanco (Greiner, Cat. núm. 655083) en un volumen total de 100 µl de RPMI 1640 + 10 % de FBS. Las células se dejaron adherir durante 3 horas a 37 °C + 5 % de CO_2. A continuación, los compuestos resuspendidos en DMSO a 10 mM se diluyeron en 1: Se incluyeron tres diluciones en DMSO que varían de 10 mM a 0,0002 mM, así como controles con DMSO únicamente. Las diluciones del compuesto/DMSO se diluyeron además en 1: 25 en RPMI 1640 + 10 % de FBS, y se añadieron 50 µl de estas diluciones por duplicado a las células de ambas placas. La

concentración final del compuesto varió de 100 µm a 0,002 µm con una concentración final de DMSO de 1 %. Los compuestos se administraron solo en los 60 pocillos internos, evitando el perímetro de 1-pocillo exterior de la placa para minimizar los efectos de borde. A continuación, 50 µl de IFNγ de ratón (Roche, Cat. núm. 11276905001) se añadió a la primera placa a una concentración de 2 ng/ml para una concentración de ensayo final de 0,5 ng/ml de IFNγ. Se añadió únicamente medio (50 µl de RPMI 1640 + 10 % de FBS) a la segunda placa y tanto las placas tratadas con IFNγ como las placas de control sin IFNγ se mantuvieron en un incubador a 37 °C + 5 % de CO_2. Después de 5 días de incubación, el volumen de las placas se ajustó a 50 µl y 50 µl de ATPlite (PerkinElmer, Cat. núm. 6016949) se añadieron para determinar el crecimiento celular. Después de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente bajo agitación, se midió la señal de luminiscencia usando el lector de placas multimodo EnVision® (PerkinElmer, Cat. núm. 2105-0010). Para cada compuesto, se calculó el porcentaje de inhibición del crecimiento a cada nivel de dosis del compuesto en relación con el control "DMSO/con IFNγ" y se usó para determinar el IC_{50}.

Ensayo de inhibición del crecimiento inducida por IFNγ en células T84 humanas

Las células de carcinoma colorrectal humano T84 (ATCC, Cat. núm. CCL-248) se sembraron en un formato de 96 pocillos. Antes de la siembra celular, las placas se recubrieron con 40 µl de colágeno tipo I de cola de rata a 40 µg/ml (Gibco, Cat. núm. A10483-01) en 20 mM de ácido acético y se dejaron reposar durante 1 hora a temperatura ambiente para formar una capa delgada de colágeno. A continuación, las placas se lavaron tres veces con PBS y las células T84 se sembraron a una densidad de 3500 células por pocillo en dos placas de 96 pocillos con fondo blanco (Greiner, Cat. núm. 655083) en un volumen total de 100 µl de DMEM/F12 + 10 % de FBS. Las células se dejaron adherir durante 3 horas a 37 °C + 5 % de CO_2. A continuación, los compuestos resuspendidos en DMSO a 10 mM se diluyeron en 1: Se incluyeron tres

diluciones en DMSO que varían de 10 mM a 0,0002 mM, así como controles con DMSO únicamente. Las diluciones del compuesto/DMSO se diluyeron además en 1: 25 en DMEM/F12 + 10 % de FBS, y se añadieron 50 µl de estas diluciones por triplicado a las células de ambas placas. La concentración final del compuesto varió de 100 µm a 0,002 µm con una concentración final de DMSO de 1 %. Los compuestos se administraron solo en los 60 pocillos internos, evitando el perímetro de 1-pocillo exterior de la placa para minimizar los efectos de borde. Después, 50 µl de IFNγ humano (Roche, Cat. núm. 1104596001) se añadió a la primera placa a una concentración de 20 ng/ml para una concentración de ensayo final de 5 ng/ml de IFNγ. Se añadió únicamente medio (50 µl de RPMI 1640 + 10 % de FBS) a la segunda placa y tanto las placas tratadas con IFNγ como las placas de control sin IFNγ se mantuvieron en un incubador a 37 °C + 5 % de CO_2. Después de 4 días de incubación, el volumen de las placas se ajustó a 50 µl y 50 µl de ATPlite (PerkinElmer, Cat. núm. 6016949) se añadieron para determinar el crecimiento celular. Después de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente bajo agitación, se midió la señal de luminiscencia usando el lector de placas multimodo EnVision® (PerkinElmer, Cat. núm. 2105-0010). Para cada compuesto, se calculó el porcentaje de inhibición del crecimiento a cada nivel de dosis del compuesto en relación con el control "DMSO/con IFNγ" y se usó para determinar el IC_{50}. La Tabla 5 a continuación muestra los valores de IC_{50} de compuestos ilustrativos de la invención en los ensayos de inhibición del crecimiento inducida por IFNγ en células B16F10 de ratón y T84 humanas.

Tabla 5: Actividad de los compuestos de la invención en los ensayos con células B16F10 y células T84. “A” representa IC50 < 10 µm; “B” representa IC_{50} de 10 µm ≤ IC50 ≤ 100 µm y “C” representa valores de IC_{50} > 100 µm.

Ensayo de B16F10 GI Valor de IC50	Compuestos	Ensayo de T84 GI Valor de IC50	Compuestos
A	Cpd001, Cpd003, Cpd004, Cpd005, Cpd006, Cpd007, Cpd008, Cpd009, Cpd016, Cpd018, Cpd019, Cpd020, Cpd021, Cpd022, Cpd033, Cpd036, Cpd037, Cpd038, Cpd040, Cpd041, Cpd047, Cpd048	A	Cpd009, Cpd025, Cpd035, Cpd041, Cpd057, Cpd063, Cpd086, Cpd087 Cpd089, Cpd092, Cpd094, Cpd099,
B	Cpd002, Cpd023, Cpd024, Cpd039, Cpd042, Cpd044, Cpd045, Cpd046	B	Cpd001, Cpd002, Cpd003, Cpd004, Cpd005, Cpd006, Cpd007, Cpd010, Cpd011, Cpd012, Cpd013, Cpd014, Cpd015, Cpd016, Cpd017, Cpd018, Cpd019, Cpd020, Cpd022, Cpd024, Cpd026, Cpd027, Cpd029, Cpd031, Cpd032, Cpd033, Cpd034, Cpd036, Cpd040, Cpd043, Cpd045, Cpd046, Cpd047, Cpd054, Cpd055, Cpd056, Cpd059, Cpd060, Cpd061, Cpd062, Cpd064, Cpd065, Cpd066, Cpd067, Cpd068, Cpd069, Cpd071, Cpd072, Cpd073, Cpd074, Cpd075, Cpd077, Cpd078, Cpd079, Cpd080, Cpd080-en1, Cpd080-en2, Cpd081, Cpd082, Cpd083, Cpd084, Cpd085, Cpd090, Cpd091, Cpd093, Cpd095, Cpd097, Cpd100, Cpd102, Cpd105, Cpd106, Cpd107, Cpd110, Cpd113, Cpd115, Cpd116, Cpd117, Cpd122, Cpd127, Cpd128, Cpd129, Cpd136, Cpd137, Cpd140, Cpd141, Cpd148
C		C	Cpd021, Cpd023, Cpd042, Cpd044, Cpd049, Cpd050, Cpd051, Cpd052, Cpd053, Cpd058, Cpd076, Cpd088, Cpd096, Cpd098, Cpd101, Cpd108, Cpd11, Cpd114, Cpd134, Cpd135

Ejemplo 42: Actividad de activación de células T de los compuestos de la invención como respuesta antitumoral, evidenciada por la mayor fosforilación de STAT1 en células T humanas Jurkat estimuladas con IFNγ

IFNγ en las células T promueve la activación de múltiples trayectorias de señalización asociadas con la activación de células T y las respuestas antitumorales. Un objetivo clave de esta señalización es la fosforilación del factor de transcripción STAT1. STAT1 también es una diana directa de PTPN2 y PTPN1, que actúan como reguladores negativos de la

señalización de IFNγ. Se espera que un inhibidor de PTPN2/N1 aumente la fosforilación de STAT1 tras la estimulación con IFNγ.

Para evaluar la capacidad de los compuestos de la invención de estimular la activación de células T, evidenciada por un aumento en la señalización de pSTAT1, se sembraron células T humanas Jurkat (DSMZ, Cat. núm. ACC282) a una densidad de 150.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos con fondo en U en un volumen total de 25 µl de RPMI + 1 % de FCS. A continuación, los compuestos, reconstituidos en DMSO a 10 mM se diluyeron en series de 1:3 en DMSO, que varían de 10 mM a 0,005 mM, así como controles con DMSO únicamente. Las diluciones de compuesto/DMSO se diluyeron además en 1:74 en RPMI + 1 % de FCS, y 10 µl de estas diluciones de compuesto aumentadas se añadieron por duplicado a las células y se incubaron de 2,5 horas a 37 °C. La concentración final del compuesto varió de 30 µm a 0,014 µm con una concentración final de DMSO de 0,3 %.

Para inducir la fosforilación de STAT1, se añadieron 10 µl de IFNγ humano (Roche, Cat. núm. 1104096001) a una concentración de 22,5 ng/ml a una concentración final en el ensayo de 5 ng/ml de IFNγ. Después de 30 minutos de incubación, se añadieron 15 µl por pocillo de regulador de lisis 4× suplementado (PerkinElmer, Cat. núm. 64KL2FDF) y las muestras se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente bajo agitación. Después de la homogenización mediante pipeteo hacia arriba y hacia abajo, se transfirieron posteriormente 16 µl de los lisados celulares de la placa de ensayo celular de 96 pocillos a una placa de detección blanca de volumen pequeño (SV) de 384 pocillos para la detección de Phospho-STAT1 mediante el kit celular HTRF Phospho-STAT1 (Tyr701) (PerkinElmer, Cat. núm. 63ADK026PEH), finalizando con cuadruplicados por cada dilución cpd.

En particular, 4 µl de soluciones de anticuerpos premezcladas para Phospho-STAT1 (Tyr701) (v/v), usando 2 anticuerpos específicos diferentes, uno etiquetado con Eu3+-Cryptate (donador)

y el segundo con d2 (aceptor), preparados en el regulador de detección y añadidos en las placas de detección. Después de una incubación durante la noche a temperatura ambiente, se midió la emisión de fluorescencia a dos longitudes de onda diferentes (665 nm y 620 nm) usando el lector de placas multimodo EnVision® (PerkinElmer, Cat. núm. 2105-0010). La cantidad de fosforilación de STAT1 se evaluó al calcular la relación entre las señales de emisión del aceptor y del donador para cada pocillo individual. Para cada compuesto se calculó el porcentaje de mejora de fosforilación STAT1 a cada nivel de dosis de compuesto relativo al control "DMSO/con IFNγ". Las curvas de respuesta-dosis del compuesto se determinaron usando un modelo de regresión no lineal logística de cuatro parámetros, a partir del cual se calcularon las concentraciones efectivas a la mitad del máximo (EC_{50}). La tabla a continuación resume los valores de EC_{50} de la fosforilación de STAT1 en células T Jurkat tratadas con los compuestos. Las proteínas tirosina fosfatasas PTPN2 y PTPN1 actúan como reguladores negativos de diversas vías celulares, incluida la señalización de citocinas mediada por JAK/STAT, que involucra IFNγ, IFNα e IL2. Se anticipa que la inhibición de PTPN2/N1 potencie la fosforilación de STAT al retrasar la desfosforilación de las proteínas STAT. Para evaluar el impacto de los compuestos sobre la señalización de IFNγ, la fosforilación de la diana directa de PTPN2/N1, STAT1, se midió como marcador proximal de traducción en células T humanas Jurkat. La línea celular Jurkat T facilita la evaluación de alto rendimiento de inhibidores de PTPN2/N1 en la potenciación de la activación de células T humanas de manera dependiente de la dosis con la determinación de las concentraciones efectivas a la mitad del máximo. En células T Jurkat humanas tratadas con compuestos activos, se observó una mejora dependiente de la dosis de la fosforilación de STAT1 después de la estimulación con IFNγ. Los resultados demuestran que los compuestos ilustrativos descritos en la presente (p. ej., inhibidores de PTPN2/N1) son capaces de potenciar la activación de

células T asociada con la fosforilación de STAT1 inducida por IFNγ. Las actividades de los compuestos ilustrativos de la invención se muestran en la tabla a continuación.

Tabla 6: Actividad de los compuestos de la invención en el ensayo pSTAT1. "A" representa IC_{50} < 5 μm; "B" representa IC_{50} de 5 μm ≤ IC50 ≤ 30 μm y "C" representa IC_{50} > 30 μm.

Jurkat-pStat Valor de IC50	Compuestos
A	Cpd001, Cpd002, Cpd003, Cpd004, Cpd005, Cpd006, Cpd008, Cpd009, Cpd012, Cpd013, Cpd014, Cpd016, Cpd017, Cpd018, Cpd025, Cpd027, Cpd029, Cpd033, Cpd034, Cpd035, Cpd036, Cpd038, Cpd040, Cpd041, Cpd045, Cpd051, Cpd055, Cpd056, Cpd057, Cpd058, Cpd059, Cpd060, Cpd061, Cpd063, Cpd065, Cpd066, Cpd067, Cpd068, Cpd073, Cpd074, Cpd075, Cpd077, Cpd082, Cpd086, Cpd087, Cpd089, Cpd090, Cpd092, Cpd093, Cpd094, Cpd099, Cpd105, Cpd106, Cpd110, Cpd117, Cpd120, Cpd121, Cpd127, Cpd139, Cpd145, Cpd156-en1, Cpd156-en2, Cpd158
B	Cpd007, Cpd011, Cpd015, Cpd019, Cpd021, Cpd023, Cpd032, Cpd043, Cpd044, Cpd047, Cpd048, Cpd050, Cpd052, Cpd062, Cpd064, Cpd069, Cpd071, Cpd072, Cpd078, Cpd079, Cpd080, Cpd080-en1, Cpd080-en2, Cpd081, Cpd083, Cpd084, Cpd085, Cpd088, Cpd091, Cpd097, Cpd100, Cpd103, Cpd104, Cpd107, Cpd111, Cpd112, Cpd113, Cpd115, Cpd116, Cpd118, Cpd119, Cpd122, Cpd124-en1, Cpd124-en2, Cpd125-en1, Cpd125-en2, Cpd126-en1, Cpd128, Cdp129, Cpd132, Cpd140, Cpd141, Cpd142-en1, Cpd142-en2, Cpd149-en1, Cpd150, Cpd154, Cpd156
C	Cpd010, Cpd020, Cpd022, Cpd024, Cpd031, Cpd037, Cpd039, Cpd042, Cpd046, Cpd049, Cpd053, Cpd054, Cpd076, Cpd095, Cpd096, Cpd098, Cpd101, Cpd102, Cpd108, Cpd114, Cpd126-en2, Cpd130, Cpd134, Cpd135, Cpd136, Cpd137, Cpd143, Cpd144, Cpd146, Cpd147, Cpd148, Cpd149-en2, Cpd152, Cpd153, Cpd155, Cpd157, Cpd159, Cpd160, Cpd161, Cpd162, Cpd163

Ejemplo 43: Activación de células T humanas primarias por los compuestos de la invención, evidenciada por el aumento en la expresión de marcadores de activación y la mayor producción de moléculas efectoras citotóxicas y citocinas antitumorales

Potenciar la activación y función de las células T constituye una estrategia principal en los enfoques novedosos de inmunooncología, dirigidos a promover una inmunidad tumoral efectiva. Los ensayos in vitro que utilizan células T primarias se usan frecuentemente para evaluar los efectos de los compuestos sobre la activación y función de las células T.

Las células T humanas primarias $CD3^+$ se aislaron a partir de PBMC usando un kit de aislamiento de células T (StemCell Technologies Grenoble, Francia) de acuerdo con las

instrucciones del fabricante. Las células T aisladas (150.000 células/pocillo) se volvieron a suspender en RPMI 1640 suplementado con 10 % de FBS y se sembraron en pocillos de cultivo celular de 96 pocillos de fondo plano recubiertos con anti-CD28/anti-CD3. Inmediatamente después de la siembra, los compuestos se añadieron a 10 y 30 µm. Se añadió la misma cantidad de DMSO únicamente a los controles. Después de 24 horas de estimulación, las células se reestimularon con PMA (50 ng/ml) e Ionomicina (1 µm) en presencia de Brefeldina A (3 µg/ml) para la detección de citocinas ($TNF\alpha^+$ e $IFN\gamma^+$) y niveles de Granzyme B en las células T. Después de 3 horas de incubación, las células se tiñeron con el kit Zombie NIR Fixable Viability (BioLegend, San Diego, CA) diluido en PBS de Dulbecco durante 10 minutos en hielo para excluir células muertas, seguido de la tinción de los marcadores de superficie durante 15 minutos en hielo usando los siguientes anticuerpos para citometría de flujo en regulador FACS (PBS, 2 % de FCS, 2 mM de EDTA): Anti-CD45 etiquetado con Brilliant Violet (BV) 450, anti-CD3 etiquetado con Brilliant Ultraviolet (BUV) 661, anti-CD4 etiquetado con Brilliant Violet (BV) 570, anti-CD8 etiquetado con PE-TexasRed y anti-CD69 etiquetado con Brilliant Blue 630. Las células se lavaron con regulador FACS, se permeabilizaron con regulador de fijación/permeabilización (PoxP3/juego de reguladores para tinción de factores de transcripción, eBioscience) y se tiñeron intracelularmente durante 15 minutos en hielo con los siguientes anticuerpos diluidos en regulador de permeabilización: anti-pSTAT1 etiquetado con PE, anti-Granzyme B etiquetado con PerCP-Cy5.5, anti-IFNγ etiquetado con PE-Cy7 y anti-TNFα etiquetado con BV781. Después de la tinción, las células se lavaron con regulador de permeabilización y las muestras se adquirieron en un citómetro de flujo BD Symphony (BD Biosciences, San José, CA) y se analizaron con el software FlowJo V10 (FlowJo, Ashland, OR). Se informa la frecuencia de células CD69+, Granzyme B+, IFNγ+ y TNFα+ dentro de la población de células T CD8+ en células T CD3+ tratadas con vehículo o con Cpd008.

Cpd008 se sometió a pruebas a 10 µm y 30 µm en el ensayo de activación de células T humanas primarias y potenció de manera significativa la activación de células T y la función antitumoral, reflejada en el aumento de la actividad citotóxica de las células T CD8+. En particular, tras el tratamiento de las células T con Cpd008, se midieron niveles elevados del marcador de activación de células T CD69, así como un aumento en la producción de la molécula efectora citotóxica Granzyme B y de las citocinas antitumorales IFNγ y TNFα. En la siguiente tabla se muestra la actividad de Cpd008.

Tabla 7: Síntesis del efecto de activación de células T de Cpd008 (a 10 µm y 30 µm). Se muestran los datos de células CD69+, Granzyme B+, IFNγ+ y TNFα+ dentro de la población de células T CD8+ en células T CD3+ humanas primarias tratadas con vehículo o con compuesto. Los datos representan la media ± SD.

Compuesto	% de células CD69+ dentro de las células T CD8+	% de células GzB+ dentro de las células T CD8+	% de células IFNγ+ dentro de las células T CD8+	% de células TNFα+ dentro de las células T CD8+
Control de vehículo	31,9 ± 3,5	1,9 ± 0,6	15,3 ± 3,0	14,6 ± 3,7
Cpd008 a 10 µm	61,3 ± 2,8	4,0 ± 0,8	35,5 ± 7,6	33,1 ± 9,1
Cpd008 a 30 µm	57,8 ± 6,3	7,4 ± 0,5	37,3 ± 8,2	45,2 ± 6,2

Ejemplo 44: Activación de células inmunitarias *in vivo* por los compuestos de la invención tras dosificación sistémica en ratones

Animales: Todos los experimentos se realizaron en virtud de la legislación suiza de bienestar animal y la Comisión de Bienestar Animal del Cantón de Zúrich aprobó todos los procedimientos (Licencia ZH179/2019). Se obtuvieron ratones hembra C57Bl/6 de Janvier Elevages Ltd. (St. Ile, Francia). Los ratones se alojaron en grupos de 5 por jaula. El alimento

y el agua estuvieron disponibles ad libitum. Los animales se aclimataron a las instalaciones durante un período de al menos dos semanas antes del inicio de los experimentos.

Tratamiento in vivo con el compuesto y evaluación del compromiso diana y activación de células T:

Los ratones se sacrificaron el día 1, después de una dosis oral única con Cpd008 (10/mg/kg) o control vehicular (n = 5 ratones/grupo). Cpd008 se formuló en 40 % de PEG-400, 30 % de PG y 30 % de agua, y se dosificó a 10 ml/kg. Seis horas después de la administración de Cpd008 o vehículo, se extrajeron los bazos y se disociaron mediante filtros de 100 µm, se lisaron los glóbulos rojos y se prepararon suspensiones celulares individuales. Las células se reestimularon con PMA (50 ng/ml) e Ionomicina (1 µm) en presencia de Brefeldin A (3 µg/ml) para la detección de citocinas (TNFα+ y IFNγ+), niveles de Granzyme B y Perforina en las células T. Después de 3,5 horas de incubación, las células se tiñeron con el kit Zombie NIR Fixable Viability (BioLegend, San Diego, CA) diluido en PBS de Dulbecco durante 10 minutos en hielo para excluir células muertas, seguido de la tinción de los marcadores de superficie durante 15 minutos en hielo usando los siguientes anticuerpos para citometría de flujo en regulador FACS (PBS, 2 % de FCS, 2 mM de EDTA): Anti-CD45 etiquetado con Brilliant Violet (BV)450, anti-CD3 etiquetado con Brilliant Ultraviolet (BUV)661, anti-CD4 etiquetado con BV570 y anti-CD8 etiquetado con PE-TexasRed. Las células se lavaron con regulador FACS, se permeabilizaron con regulador de fijación/permeabilización (PoxP3/juego de reguladores para tinción de factores de transcripción; eBioscience) y se tiñeron intracelularmente con anti-pSTAT1 etiquetado con PE, anti-pSTAT5 etiquetado con AlexaFluor488, anti-Granzyme B etiquetado con PerCP-Cy5.5, anti-IFNγ etiquetado con PE-Cy7, anti-Perforina etiquetado con APC y anti-TNFa etiquetado con BV781 diluido en regulador de permeabilización durante 15 minutos en hielo. Después de la tinción, las

células se lavaron con regulador de permeabilización y las muestras se adquirieron en un citómetro de flujo BD Symphony (BD Biosciences, San José, CA) y se analizaron con el software FlowJo V10 (FlowJo, Ashland, OR). Se informa la frecuencia de células pSTAT1+, pSTAT5+, Granzyme B+, Perforina+, TNFα+ e IFNγ+ dentro de la población de células T CD8+ esplénicas en animales tratados con vehículo o con el compuesto.

Cpd008 de la invención se sometió a pruebas en el modelo descrito y mostró una activación inmune significativa in vivo en células T CD8+ esplénicas, según se determinó por el aumento de los niveles de fosforilación de STAT1 y STAT5 tras la administración in vivo. Esto se acompañó de una mayor actividad citotóxica de las células T CD8+, reflejada en el aumento de la expresión de Granzyme B, IFNγ y TNFα, que median las respuestas citotóxicas de las células T CD8+. En la siguiente tabla se muestra la actividad de Cpd008.

Tabla 8: Síntesis del compromiso diana in vivo de Cpd008 (administrado por vía oral a 10 mg/kg/dosis a 10 ml/kg, formulado en 40 % de PEG-400, 30 % de PG y 30 % de agua). Se muestran los datos de células pSTAT1+ dentro de la población de células T CD8+ esplénicas en animales tratados con vehículo o con el compuesto. Los datos representan la media ± SD.

Compuesto	Niveles de pSTAT1 [MFI] en las células T CD8+ esplénicas	Niveles de pSTAT5 [MFI] en las células T CD8+ esplénicas
Vehículo	1018 ± 99	2262 ± 376
Cpd008	1868 ± 224	4108 ± 499

Tabla 9: Síntesis del efecto de activación de células T in vivo de Cpd008 (administrado por vía oral a 10 mg/kg/dosis a 10 ml/kg, formulado en 40 % de PEG-400, 30 % de PG y 30 % de agua). Se muestran los datos de células Granzyme B+, Perforina+, IFNγ+ y

TNFα+ dentro de la población de células T $CD8^+$ esplénicas en animales tratados con vehículo o con el compuesto. Los datos representan la media ± SD.

Compuesto	% de células GzB+ dentro de las células T CD8+ esplénicas	% de células Perforina+ dentro de las células T CD8+ esplénicas	% de células IFNγ+ dentro del esplénico Células T CD8+	% de células TNFα+ dentro del esplénico Células T CD8+
Vehículo	5,9 ± 0,9	5,6 ± 2,3	3,7 ± 1,2	2 ± 0,5
Cpd008	18,5 ± 5,7	17,4 ± 6,5	21,3 ± 5,7	16,5 ± 6,4

Ejemplo 45: Eficacia in vivo de los compuestos de la invención en el modelo de tumor subcutáneo singénico MC38 en ratón y su impacto en marcadores farmacodinámicos.

Animales: Todos los experimentos se realizaron en virtud de la legislación suiza de bienestar animal y la Comisión de Bienestar Animal del Cantón de Zúrich aprobó todos los procedimientos (Licencia ZH179/2019). Se obtuvieron ratones hembra C57Bl/6 de Janvier Elevages Ltd. (St. Ile, Francia). Los ratones se alojaron en grupos de 5 por jaula. El alimento y el agua estuvieron disponibles ad libitum. Los animales se aclimataron a las instalaciones durante un período de al menos dos semanas antes del inicio de los experimentos.

Inoculación de células tumorales y tratamientos: Las células se cultivaron hasta el pasaje 3 in vitro. Un total de 5×10^5 células MC-38 viables (100 µl, re-suspendidas en medio de cultivo celular) se inyectaron subcutáneamente en los flancos izquierdo y derecho de ratones hembra C57Bl/6 de 9 a 12 semanas de edad el día 0. Los tratamientos se iniciaron el día 6. La dosificación de los ratones se realizó por vía oral, dos veces al día (BID) a las 6 a.m. y 6 p.m., durante 8 días. Se administró a los ratones una dosis (10 mg/kg/dosis) de Cpd008 o controles de vehículo (n = 5 ratones/grupo). El Cpd008 se formuló en 40 % PEG-400, 30 % PG y 30 % agua, y se dosificó a 5 ml/kg.

Evaluación de la inhibición del crecimiento tumoral: El volumen tumoral se calculó cada 2 días. Se midieron la longitud (L) y el ancho (W) del tumor con un calibrador electrónico y el

volumen se calculó de acuerdo con la ecuación del elipsoide: $V = ¾ \times \Pi \times L/2 \times (W/2)^2$. Los ratones se sacrificaron el día 13 posterior a la inoculación del tumor. La inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se calculó como TGI = 1 - (volumen tumoral medio en el tiempo puntual [Tratamiento] / Volumen tumoral medio en el tiempo puntual [vehículo]) para cada punto temporal en el que se midieron los volúmenes tumorales. El $TGI_{MÁX}$ informado corresponde al valor más alto de TGI registrado en cualquier punto temporal en el que se midieron los volúmenes tumorales para ese grupo tratado y se ilustra en la Tabla 10.

Evaluación de la activación de células T CD8+ infiltrantes en el tumor: Los ratones se sacrificaron el día 13 de la administración de Cpd008 (2 horas después de la octava dosis) y los tumores se extrajeron. Los tumores se digirieron en una solución de digestión (0,5 mg/ml de colagenasa tipo IV [Sigma Aldrich] y 0,05 mg/ml de ADNasa I) para obtener suspensiones celulares individuales. A continuación, las suspensiones celulares individuales del tumor se reestimularon con PMA (50 ng/ml) e Ionomicina (1 µm) en presencia de Brefeldin A (3 µg/ml) para la detección de citocinas (TNFα+ e IFNγ+), así como de los niveles de Granzyme B y Perforina en las células T. Después de 3,5 horas de incubación, las células tumorales se tiñeron con el kit Zombie NIR Fixable Viability (BioLegend, San Diego, CA) diluido en PBS de Dulbecco durante 10 minutos en hielo para excluir células muertas, seguido de la tinción de los marcadores de superficie durante 15 minutos en hielo usando los siguientes anticuerpos para citometría de flujo en regulador FACS (PBS, 2 % de FCS, 2 mM de EDTA): Anti-CD45 etiquetado con Brilliant Violet (BV)450, anti-CD3 etiquetado con Brilliant Ultraviolet (BUV)661, anti-CD4 etiquetado con BV570 y anti-CD8 etiquetado con PE-TexasRed. Las células se lavaron con regulador FACS, se permeabilizaron con regulador de fijación/permeabilización (PoxP3/juego de reguladores para tinción de factores de transcripción; eBioscience) y se tiñeron intracelularmente con anti-pSTAT1 etiquetado con PE, anti-Granzyme B etiquetado con PerCP-

Cy5.5 y anti-IFNγ etiquetado con PE-Cy7 diluido en regulador de permeabilización durante 15 minutos en hielo. Después de la tinción, las células se lavaron con regulador de permeabilización y las muestras se adquirieron en un citómetro de flujo BD Symphony (BD Biosciences, San José, CA) y se analizaron con el software FlowJo V10 (FlowJo, Ashland, OR). Se informa la frecuencia de células pSTAT1+, Granzyme B+ e IFNγ+ dentro de la población de células T CD8+ intratumorales en animales tratados con vehículo o con el compuesto.

Cpd008 mostró una clara eficacia antitumoral en este modelo de ratón MC38, según lo evaluado por una inhibición significativa del crecimiento tumoral como se muestra en la Figura 1 y la Tabla 10. Cabe destacar que las células T CD8+ infiltrantes mostraron una mayor activación, evidenciada por niveles elevados de fosforilación de STAT1. También se observó un aumento notable en la actividad citotóxica de las células T CD8+ intratumorales, indicado por una mayor proporción de células que expresan Granzyme B e IFNγ intracelularmente.

Tabla 10: Síntesis del efecto antitumoral de Cpd008 (administrado por vía oral a 10 mg/kg/dosis, BID a 5 ml/kg, formulado en 40 % de PEG-400, 30 % de PG y 30 % de agua) en el modelo de tumor singénico MC38. La inhibición máxima del crecimiento tumoral se determinó a lo largo de todo el estudio. Se muestran los datos de células pSTAT1+, Granzyme B+ e IFNγ+ dentro de la población de células T CD8+ intratumorales el día 13 posterior a la inoculación del tumor en animales tratados con vehículo o con el compuesto. Los datos representan la media ± SD.

Compuesto	Inhibición máxima del crecimiento tumoral (MAX) en comparación con el vehículo [%]	% de células pSTAT1+ dentro de las células T CD8+ intratumorales	% de células GzB+ dentro de las células T CD8+ intratumorales	% de células IFNγ+ dentro de las células T CD8+ intratumorales
Vehículo		14,8 ± 5,7	22,1 ± 5,4	36,9 ± 19
Cpd008	66,4	47,8 ± 9,3	36,1 ± 7,6	69,5 ± 15,6