



No. 12-189881- -00000-0000

Fecha: 2012-10-24 16:08:33
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 186

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“CIERTAS AMINO-PIRIMIDINAS,
COMPOSICIONES DE LAS MISMAS Y MÉTODOS
PARA EL USO DE LOS MISMOS”**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 31/4965**

71. SOLICITANTE **CYTOKINETICS, INC**

DOMICILIO SOUTH SAN FRANCISCO, ESTADO DE
CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 24 OCT 2012



No. 12-189881- -00000-0000

Fecha: 2012-10-24 16:08:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 186



DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/033614	Fecha 22/04/11
Publicación Internacional No.		WO 2011/133888 A1	Fecha 27/10/11
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION:		
"CIERTAS AMINO-PIRIMIDINAS, COMPOSICIONES DE LAS MISMAS Y MÉTODOS PARA EL USO DE LOS MISMOS"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
A61K 31/4965			
5	(71) SOLICITANTE (S)	☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria	
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
4 CYTOKINETICS, INC			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		280 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América.	
CIUDAD		South San Francisco	
DEPARTAMENTO/ESTADO		California	
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	
No. TELÉFONO		3264270	
E-MAIL		notificacionespatentes@lloredacamacho.com	
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN		Estado de Delaware, Estados Unidos de América.	
7	(72) INVENTOR (ES)	Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria	
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. YANG		Zhe	Estados Unidos de América
2. MUCI		Alex, R.	Estados Unidos de América
3. WARRINGTON		Jeffrey	Canadá
4. BERGNES		Gustave	Estados Unidos de América
5. MORGAN		Bradley P.	Estados Unidos de América
6. CHUANG		Chihyuan	Estados Unidos de América
7. ROMERO		Antonio	Estados Unidos de América
8. COLLIBEE		Scott	Estados Unidos de América
9. QIAN		Xiangping	Estados Unidos de América
10. LU		Pu-Ping	Estados Unidos de América
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Estados Unidos de América	California	Daly City	1. Daly City, California, Estados Unidos de América.
		San Francisco	2. San Francisco, California, Estados Unidos de América.
		San Mateo	3. 1936 Playa Street, San Mateo, California 94403, Estados Unidos de América.
		Pacifica	4. Pacifica, California, Estados Unidos de América.
		Moraga	5. Moraga, California, Estados Unidos de América.
		Millbrae	6. Millbrae, California, Estados Unidos de América.
		San Mateo	7. 1309 Newbridge Avenue, San Mateo, California 94401, Estados Unidos de América.
		San Carlos	8. San Carlos, California, Estados Unidos de América.
		Foster City	9. Foster City, California, Estados Unidos de América.
		Foster City	10. Foster City, California, Estados Unidos de América.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
LLOREDA RICAURTE	ALICIA	C.C 39.690.713 T.P.53.215	
DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Bogotá	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos de América		US	61/327,597	10/04/23
2. Estados Unidos de América		US	61/412,299	10/11/10
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-0090310	Fecha 03-09-2012	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 150		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 43		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☐ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		

CIERTAS AMINO-PIRIMIDINAS, COMPOSICIONES DE LAS MISMAS Y MÉTODOS PARA EL USO DE LOS MISMOS

La presente solicitud reivindica beneficio de prioridad de las Solicitudes
5 Provisionales de Estados Unidos N° 61/327.597, presentada el 23 de abril de 2010
y 61/412.299 presentada el 10 de noviembre de 2010, cada una de las cuales se
incorpora por referencia en su totalidad para todos los fines.

El citoesqueleto de células musculares cardíacas y esqueléticas es único en
comparación con el de todas las demás células. Consiste en una serie casi
10 cristalina de proteínas citoesqueléticas compactada de forma estrecha denominada
sarcómero. El sarcómero se organiza de forma elegante como una serie intercalada
de filamentos finos y gruesos. Los filamentos gruesos se componen de miosina, la
proteína motora responsable de transducir la energía química de la hidrólisis de
ATP a fuerza y movimiento dirigido. Los filamentos finos se componen de
15 monómeros de actina dispuestos en una serie helicoidal. Existen cuatro proteínas
reguladoras unidas a los elementos de actina, que permiten que la contracción se
module por iones de calcio. Un flujo de entrada de calcio intracelular inicia la
contracción muscular; los filamentos gruesos y finos se deslizan cruzando uno
sobre el otro impulsados por interacciones repetidas de los dominios motores de
20 miosina con los filamentos finos de actina.

De las trece clases diferentes de miosina en células humanas, la clase de
miosina II es responsable de la contracción de músculo esquelético, cardíaco y liso.
Esta clase de miosina es significativamente diferente en composición de
aminoácidos y en estructura global de la miosina en las otras doce clases distintas.
25 La miosina II forma homodímeros dando como resultado dos dominios de cabeza
globular unidos entre sí por una cola de superenrollamiento alfa helicoidal larga
para formar el núcleo del filamento grueso del sarcómero. Las cabezas globulares
tienen un dominio catalítico en el que las funciones de unión de actina y ATPasa de
miosina tienen lugar. Una vez unido a un filamento de actina, la liberación de fosfato
30 (cónfer ADP-Pi a ADP) señala un cambio en la conformación estructural del
dominio catalítico que a su vez altera la orientación del dominio de brazo de
palanca de unión a cadena ligera que se extiende desde la cabeza globular; este
movimiento se denomina descarga de energía. Este cambio en la orientación de la
cabeza de miosina en relación con la actina provoca que el filamento grueso del
35 que es parte se mueva con respecto al filamento fino de actina al que está unido. La

- 2 -

desunión de la cabeza globular del filamento de actina (regulado por Ca^{2+}) acoplado con el regreso del dominio catalítico y la cadena ligera a su conformación/orientación de partida completa el ciclo catalítico, responsable del movimiento intracelular y la contracción muscular.

- 5 La tropomiosina y la troponina median el efecto del calcio sobre la interacción de actina y miosina. El complejo troponina está comprendido por tres cadenas polipeptídicas: troponina C, que se une a iones de calcio; troponina I que se une a actina; y troponina T, que se une a tropomiosina. El complejo troponina-tropomiosina esquelético regula los sitios de unión a miosina extendiéndose sobre
10 varias unidades de actina a la vez.

- La troponina, un complejo de los tres polipéptidos descritos anteriormente, es una proteína accesoria que está estrechamente relacionada con los filamentos de actina en músculo de vertebrados. El complejo troponina actúa junto con la forma muscular de tropomiosina para mediar la dependencia de Ca^{2+} de la actividad
15 de miosina ATPasa y de ese modo regular la contracción muscular. Los polipéptidos de troponina T, I y C se nombran por sus actividades de unión a tropomiosina, inhibidora y de unión a calcio, respectivamente. La troponina T se une a tropomiosina y se cree que es responsable del posicionamiento del complejo de troponina en el filamento fino muscular. La troponina I se une a actina y el complejo
20 formado por las troponinas I y T y la tropomiosina inhibe la interacción de actina y miosina. La troponina C esquelética es capaz de unir hasta cuatro moléculas de calcio. Los estudios sugieren que cuando el nivel de calcio en el músculo se eleva, la troponina C expone un sitio de unión para troponina I, separándola de la actina. Esto provoca que la molécula de tropomiosina cambie su posición también,
25 exponiendo de este modo los sitios de unión a miosina en la actina y estimulando la actividad de miosina ATPasa.

- El músculo esquelético humano se compone de diferentes tipos de fibras contráctiles, clasificadas por su tipo de miosina y denominadas fibras lentas o rápidas. La Tabla 1 resume las diferentes proteínas que componen estos tipos de
30 músculo.

Tabla 1

	Tipo de Fibra Muscular	
	Esquelética Rápida	Esquelética Lenta
Cadena Pesada de Miosina	Ila, (Ilb*), IIX/d	β Cardíaca
Troponina I (TnI)	SK rápida TnI	SK lenta TnI
Troponina T (TnT)	SK rápida TnT	SK lenta TnT
Troponina C (TnC)	SK rápida TnC	lenta/cardíaca TnC
Tropomiosina	TM-β / TM-α/TPM 3	TM-β / TM-αs

*MHC Ilb no se expresa en músculo humano pero está presente en roedores y otros mamíferos.

- En seres humanos sanos la mayoría de los músculos esqueléticos están
- 5 compuestos de fibras tanto rápidas como lentas, aunque las proporciones de cada una varían según el tipo muscular. Las fibras esqueléticas lentas, con frecuencia denominadas fibras de tipo I, tienen más similitudes estructurales con el músculo cardíaco y tienden a usarse más para control postural y fino. Habitualmente tienen una mayor capacidad oxidativa y son más resistentes a fatiga con uso continuado.
- 10 Las fibras musculares esqueléticas rápidas, con frecuencia denominadas fibras de tipo II, se clasifican en fibras oxidativas rápidas (Ila) y glucolíticas rápidas (tipo IIX/d). Aunque estas fibras musculares tienen diferentes tipos de miosina, comparten muchos componentes incluyendo las proteínas reguladoras de troponina y tropomiosina. Las fibras musculares esqueléticas rápidas tienden a ejercer mayor
- 15 fuerza pero se fatigan más rápido que las fibras musculares esqueléticas lentas y son funcionalmente útiles para movimientos agudos, a gran escala tales como levantarse de una silla o corregir caídas.

La contracción muscular y la generación de fuerza se controlan a través de estimulación nerviosa mediante inervación de neuronas motoras. Cada neurona

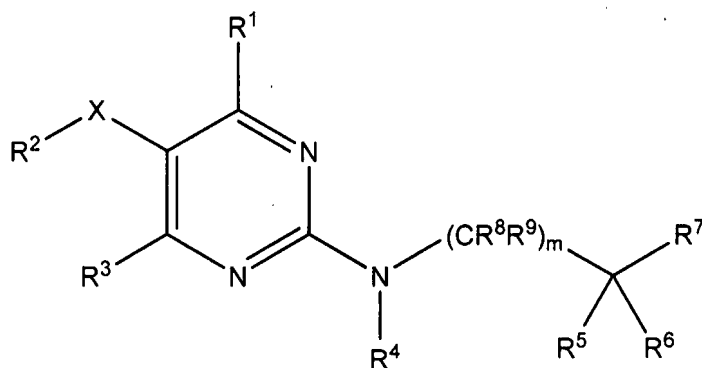
20 motora puede inervar muchas (aproximadamente 100-380) fibras musculares como un todo contráctil, denominado unidad motora. Cuando se requiere que un músculo se contraiga, las neuronas motoras mandan estímulos como impulsos nerviosos (potenciales de acción) desde el tronco encefálico o la médula espinal a cada fibra dentro de la unidad motora. La región de contacto entre las fibras musculares y los

nervios es una sinapsis especializada denominada unión neuromuscular (NMJ). Aquí, los potenciales de acción despolarizante de membrana en el nervio se traducen en un impulso en la fibra muscular a través de la liberación del neurotransmisor acetilcolina (ACh). ACh desencadena un segundo potencial de acción en el músculo que se extiende rápidamente a lo largo de la fibra y en las invaginaciones en la membrana, denominadas túbulos T. Los túbulos T están conectados físicamente a reservas de Ca^{2+} dentro del retículo sarcoplásmico (SR) del músculo mediante el receptor de dihidropiridina (DHPR). La estimulación del DHPR activa un segundo canal de Ca^{2+} en el SR, el receptor de rianodina para desencadenar la liberación de Ca^{2+} de reservas en el SR al citoplasma muscular en el que puede interaccionar con el complejo troponina para iniciar la contracción muscular. Si la estimulación muscular se detiene, el calcio se vuelve a captar rápidamente en el SR a través de la bomba de Ca^{2+} dependiente de ATP, SERCA.

La función muscular puede verse comprometida en enfermedades por muchos mecanismos. Los ejemplos incluyen la fragilidad asociada con la vejez (denominada sarcopenia) y síndromes de caquexia asociados con enfermedades tales como cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedad renal crónica/diálisis. La disfunción muscular grave puede surgir de enfermedades neuromusculares (tales como Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), atrofia muscular espinal (SMA) y miastenia grave) o miopatías musculares (tales como distrofias musculares). Adicionalmente, la función muscular puede verse comprometida debido a déficits relacionados con la rehabilitación, tales como los asociados con la recuperación de cirugía (por ejemplo debilidad muscular posquirúrgica), reposo en cama prolongado o rehabilitación de apoplejía. Los ejemplos adicionales de enfermedades o afecciones en las que la función muscular se ve comprometida incluyen enfermedad vascular periférica (por ejemplo, claudicación), síndrome de fatiga crónica, síndrome metabólico y obesidad.

En consecuencia, existe una necesidad de desarrollo de nuevos compuestos que modulen la contractilidad muscular esquelética. Sigue habiendo una necesidad de agentes que exploten los nuevos mecanismos de acción y que tengan mejores resultados en términos de alivio de los síntomas, seguridad y mortalidad de pacientes, tanto a largo plazo como a corto plazo, y un índice terapéutico mejorado.

Se proporciona un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X y m son como se definen en la presente memoria.

- 5 También se proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- También se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o afección sensible a la modulación de la contractilidad del sarcómero esquelético, por ejemplo, modulación del complejo troponina del sarcómero del músculo esquelético rápido a través de una o más de miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I y troponina T esqueléticas rápidas, y fragmentos e isómeros de las mismas.
- 10

- Como se usan en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras y frases pretenden tener generalmente los significados que se exponen a continuación, excepto en el grado en que el contexto en el que se usan indique otra cosa.
- 15

- A lo largo de esta solicitud, a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a un compuesto de Fórmula I incluyen todos los subgrupos de Fórmula I definidos en la presente memoria, incluyendo todas las subestructuras, subgéneros, preferencias, realizaciones, ejemplos y compuestos particulares definidos y/o descritos en la presente memoria.
- 20

- Las referencias a un compuesto de Fórmula I y a subgrupos del mismo incluyen formas iónicas, polimorfos, pseudopolimorfos, formas amorfas, solvatos, co-cristales, quelatos, isómeros, tautómeros, óxidos (por ejemplo, N-óxidos, S-óxidos), ésteres, profármacos, isótopos y/o formas protegidas de los mismos. "Forma cristalina", "polimorfo" y "nueva forma" pueden usarse indistintamente en la presente memoria, y pretenden incluir todas las formas cristalinas y amorfas del compuesto, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos
- 25

(incluyendo hidratos), co-cristales, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas, así como mezclas de los mismos, a menos que se haga referencia a una forma cristalina o amorfa particular. En algunas realizaciones, las referencias a un compuesto de Fórmula I y a subgrupos del mismo incluyen polimorfos, solvatos, co-cristales, isómeros, tautómeros y/u óxidos de los mismos. En algunas realizaciones, las referencias a un compuesto de Fórmula I y a subgrupos del mismo incluyen polimorfos, solvatos, y/o co-cristales de los mismos. En algunas realizaciones, las referencias a un compuesto de Fórmula I y a subgrupos del mismo incluyen isómeros, tautómeros y/u óxidos de los mismos. En algunas realizaciones, las referencias a un compuesto de Fórmula I y a subgrupos del mismo incluyen solvatos de los mismos. De forma análoga, el término "sales" incluye solvatos de sales de compuestos.

Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede suceder, o no, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia sucede y casos en los que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" incluye tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se define en la presente memoria. Se entenderá por los expertos en la materia, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente poco prácticos, sintéticamente no factibles y/o intrínsecamente inestables.

Cuando se da un intervalo de valores (por ejemplo, C_{1-6}), se incluye cada valor dentro del intervalo, así como los intervalos intermedios. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " incluye C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{2-6} , C_{3-6} , C_{4-6} , C_{5-6} , C_{1-5} , C_{2-5} , C_{3-5} , C_{4-5} , C_{1-4} , C_{2-4} , C_{3-4} , C_{1-3} , C_{2-3} y C_{1-2} .

Cuando un resto se define como opcionalmente sustituido, puede estar sustituido por sí mismo o como parte de otro resto. Por ejemplo, si R^x se define como "alquilo C_{1-6} u Oalquilo C_{1-6} , donde el C_{1-6} está opcionalmente sustituido con halógeno", entonces tanto el grupo C_{1-6} solo como el C_{1-6} que forma parte del grupo Oalquilo C_{1-6} pueden estar sustituidos con halógeno.

"Alquilo" incluye cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, o de 1 a 8 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, C_{1-6} incluye C_{1-6} de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Cuando se nombra un resto alquilo que tiene un número especificado de carbonos,

pretenden incluirse todas las versiones de cadena ramificada y lineal que tienen ese número de carbonos; por lo tanto, por ejemplo, "propilo" incluye n-propilo e isopropilo; y "butilo" incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. "Alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 carbonos.

"Haloalquilo" incluye cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono) sustituidos con al menos un átomo de halógeno. En los casos en los que el grupo haloalquilo contiene más de un átomo de halógeno, los halógenos pueden ser iguales (por ejemplo, diclorometilo) o diferentes (por ejemplo, clorofluorometilo). Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2,2-dicloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,2-dicloroetilo, pentacloroetilo y pentafluoroetilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, insaturado, que tiene el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 8, o de 2 a 6 átomos de carbono) y al menos un doble enlace carbono-carbono obtenido a partir de la retirada de una molécula de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes del alquilo correspondiente. El grupo puede estar en la configuración cis o trans (configuración Z o E) alrededor de el(los) doble(s) enlace(s). Los grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, propenilo (por ejemplo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo) y butenilo (por ejemplo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo). "Alquenilo inferior" se refiere a grupos alquenilo que tienen de 2 a 6 carbonos.

"Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, insaturado, que tiene el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 8 o de 2 a 6 átomos de carbono) y al menos un triple enlace carbono-carbono obtenido a partir de la retirada de dos moléculas de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes del alquilo correspondiente. Los grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propinilo (por ejemplo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo) y butinilo (por ejemplo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo). "Alquinilo inferior" se refiere

a grupos alquínilo que tienen de 2 a 6 carbonos.

"Cicloalquilo" indica un anillo carbocíclico, no aromático, totalmente saturado, que tiene el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, de 3 a 10, o de 3 a 8, o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo y ciclohexilo, así como grupos de anillos puenteados y encerrados (por ejemplo, norbornano, biciclo[2.2.2]octano). Además, un anillo de un grupo cicloalquilo policíclico puede ser aromático, con la condición de que el grupo cicloalquilo policíclico esté unido a la estructura parental a través de un carbono no aromático. Por ejemplo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono no aromático) es un grupo cicloalquilo, mientras que 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono aromático) no se considera un grupo cicloalquilo.

Ejemplos de grupos cicloalquilos policíclicos que consisten de un grupo cicloalquilo fusionado a un anillo aromático se describen más adelante.

"Cicloalquenilo" indica un anillo carbocíclico, no aromático, que contiene el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, de 3 a 10, o de 3 a 8, o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo) y al menos un doble enlace carbono-carbono obtenido a partir de la retirada de una molécula de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes del cicloalquilo correspondiente. Los grupos cicloalquenilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo y ciclohexenilo, así como grupos de anillos puenteados y encerrados (por ejemplo, biciclo[2.2.2]octeno). Además, un anillo de un grupo cicloalquenilo policíclico puede ser aromático, con la condición de que el grupo alquenilo policíclico esté unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono no aromático. Por ejemplo, inden-1-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono no aromático) se considera un grupo cicloalquenilo, mientras que inden-4-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono) no se considera un grupo cicloalquenilo.

Ejemplos de grupos cicloalquenilos policíclicos que consisten de un grupo cicloalquenilo fusionado a un anillo aromático se describen más adelante.

"Arilo" indica un anillo de carbono aromático que tiene el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, de 6 a 12 o de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). En algunos casos, los dos anillos de un grupo arilo policíclico son aromáticos (por ejemplo, naftilo). En otros casos, los grupos arilo policíclicos pueden incluir un anillo no aromático (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo) condensado con un anillo aromático, con la condición de que el grupo arilo policíclico esté unido a la estructura parental a través de un átomo del anillo aromático. Por lo tanto, un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono aromático) se considera un grupo arilo, mientras que 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono no aromático) no se considera un grupo arilo. De forma análoga, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono aromático) se considera un grupo arilo, mientras que el grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de nitrógeno no aromático) no se considera un grupo arilo. Sin embargo, el término "arilo" no incluye o se solapa con "heteroarilo", como se define en la presente memoria, independientemente del punto de unión (por ejemplo, quinolin-5-ilo y quinolin-2-ilo son grupos heteroarilo). En algunos casos, arilo es fenilo o naftilo. En ciertos casos, arilo es fenilo. A continuación se describen otros ejemplos de grupos arilo que comprenden un anillo de carbono aromático condensado con un anillo no aromático.

"Aralquilo" se refiere a un resto que tiene el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, de 7 a 12 o de 7 a 10 átomos de carbono) en el que un resto arilo está unido a la estructura parental a través de un resto alquilo. El resto alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos incluyen bencilo, fenetilo y 1-feniletilo.

"Heteroarilo" indica un anillo aromático que contiene el número indicado de átomos (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 12 o de 5 a 10 miembros) compuesto por uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos) seleccionados

entre N, O y S y en el que los átomos restantes del anillo son carbono. Los grupos heteroarilo no contienen átomos de S y O adyacentes. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor que 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor que 1. A menos que se indique otra cosa, los grupos heteroarilo pueden estar unidos a la estructura parental a través de un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Por ejemplo, "piridilo" incluye grupos 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, y "pirrolilo" incluye grupos 1-pirrolilo, 2-pirrolilo y 3-pirrolilo. Cuando está presente nitrógeno en un anillo de heteroarilo, puede existir, cuando la naturaleza de los átomos adyacentes y de los grupos lo permita, en un estado oxidado (es decir, N^+-O^-). Además, cuando está presente azufre en un anillo de heteroarilo, puede existir, cuando la naturaleza de los átomos adyacentes y de los grupos lo permita, en un estado oxidado (es decir, S^+-O^- o SO_2). Los grupos heteroarilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos).

En algunos casos, un grupo heteroarilo es monocíclico. Los ejemplos incluyen pirrol, pirazol, imidazol, triazol (por ejemplo, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-triazol), tetrazol, furano, isoxazol, oxazol, oxadiazol (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol), tiofeno, isotiazol, tiazol, tiadiazol (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol), piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina (por ejemplo, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina) y tetrazina.

En algunos casos, los dos anillos de un grupo heteroarilo policíclico son aromáticos. Los ejemplos incluyen indol, isoindol, indazol, benzoimidazol, benzotriazol, benzofurano, benzoxazol, benzoisoxazol, benzoxadiazol, benzotiofeno, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotiadiazol, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina, 1H-pirrolo[3,2-b]piridina, 1H-pirazolo[4,3-b]piridina, 1H-imidazo[4,5-b]piridina, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina, 1H-pirrolo[2,3-c]piridina, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 3H-imidazo[4,5-c]piridina, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina, 1H-pirrolo[3,2-c]piridina, 1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 1H-imidazo[4,5-c]piridina, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina, furo[2,3-b]piridina, oxazolo[5,4-b]piridina, isoxazolo[5,4-b]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[5,4-b]piridina, furo[3,2-b]piridina, oxazolo[4,5-b]piridina, isoxazolo[4,5-b]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[4,5-b]piridina, furo[2,3-c]piridina, oxazolo[5,4-c]piridina, isoxazolo[5,4-c]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[5,4-c]piridina, furo[3,2-c]piridina, oxazolo[4,5-c]piridina, isoxazolo[4,5-c]piridina,

- 11 -

[1,2,3]oxadiazolo[4,5-c]piridina, tieno[2,3-b]piridina, tiazolo[5,4-b]piridina,
isotiazolo[5,4-b]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[5,4-b]piridina, tieno[3,2-b]piridina,
tiazolo[4,5-b]piridina, isotiazolo[4,5-b]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[4,5-b]piridina,
tieno[2,3-c]piridina, tiazolo[5,4-c]piridina, isotiazolo[5,4-c]piridina,
5 [1,2,3]tiadiazolo[5,4-c]piridina, tieno[3,2-c]piridina, tiazolo[4,5-c]piridina,
isotiazolo[4,5-c]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[4,5-c]piridina, quinolina, isoquinolina,
cinnoline, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, naftiridina (por ejemplo, 1,8-naftiridina,
1,7-naftiridina, 1,6-naftiridina, 1,5-naftiridina, 2,7-naftiridina, 2,6-naftiridina),
imidazo[1,2-a]piridina, 1H-pirazolo[3,4-d]tiazol, 1H-pirazolo[4,3-d]tiazol e
10 imidazo[2,1-b]tiazol.

En otros casos, los grupos heteroarilo policíclicos pueden incluir un anillo no
aromático (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo,
heterocicloalquenilo) condensado con un anillo de heteroarilo, con la condición de
que el grupo heteroarilo policíclico esté unido a la estructura parental a través de un
15 átomo del anillo aromático. Por ejemplo, un grupo 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-
ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de
carbono aromático) se considera un grupo heteroarilo, mientras que 4,5,6,7-
tetrahidrobenzo[d]tiazol-5-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a
través de un átomo de carbono no aromático) no se considera un grupo heteroarilo.
20 A continuación se describen ejemplos de grupos heteroarilo policíclico que
consisten en un anillo de heteroarilo condensado con un anillo no aromático.

"Heterocicloalquilo" indica un anillo totalmente saturado, no aromático, que
tiene el número indicado de átomos (por ejemplo, heterocicloalquilo de de 3 a 10 o
de 3 a 7 miembros) compuesto por uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó
25 4 heteroátomos) seleccionados entre N, O y S y en el que los átomos restantes del
anillo son carbono. Los grupos heterocicloalquilo pueden ser monocíclicos o
policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). Los ejemplos de grupos
heterocicloalquilo incluyen oxiranilo, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo,
imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.
30 Cuando está presente nitrógeno en un anillo de heterocicloalquilo, puede existir,
cuando la naturaleza de los átomos adyacentes y de los grupos lo permita, en un
estado oxidado (es decir, N^+-O^-). Los ejemplos incluyen N-óxido de piperidinilo N-
óxido de morfolinilo. Además, cuando está presente azufre en un anillo de
heterocicloalquilo, puede existir, cuando la naturaleza de los átomos adyacentes y
35 de los grupos lo permita, en un estado oxidado (es decir, S^+-O^- o $-SO_2-$). Los

ejemplos incluyen S-óxido de tiomorfolina y S,S-dióxido de tiomorfolina. Además, un anillo de un grupo heterocicloalquilo policíclico puede ser aromático (por ejemplo, arilo o heteroarilo), con la condición de que el grupo heterocicloalquilo policíclico esté unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono no aromático o un átomo de nitrógeno. Por ejemplo, un grupo 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de nitrógeno no aromático) se considera un grupo heterocicloalquilo, mientras que el grupo 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono aromático) no se considera un grupo heterocicloalquilo. A continuación se describen ejemplos de grupos heterocicloalquilo policíclicos que consisten en un grupo heterocicloalquilo condensado con un anillo aromático.

"Heterocicloalquenilo" indica un anillo no aromático que tiene el número indicado de átomos (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 10 o de 3 a 7 miembros) compuesto por uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos) seleccionados entre N, O y S y en el que los átomos restantes del anillo son carbono, y al menos un doble enlace obtenido a través de la retirada de una molécula de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes, átomos de nitrógeno adyacentes o átomos de carbono y de nitrógeno adyacentes del heterocicloalquilo correspondiente. Los grupos heterocicloalquenilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). Cuando está presente nitrógeno en un anillo de heterocicloalquenilo, puede existir, cuando la naturaleza de los átomos adyacentes y de los grupos lo permita, en un estado oxidado (es decir, N^+-O^-). Además, cuando está presente azufre en un anillo de heterocicloalquenilo, puede existir, cuando la naturaleza de los átomos adyacentes y de los grupos lo permita, en un estado oxidado (es decir, S^+-O^- o $-SO_2-$). Los ejemplos de grupos heterocicloalquenilo incluyen dihidrofurano (por ejemplo, 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano), dihidrotiofeno (por ejemplo, 2,3-dihidrotiofeno, 2,5-dihidrotiofeno), dihidropirrolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-pirrolilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo), dihidroimidazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-imidazolilo, 4,5-dihidro-1H-imidazolilo), piranilo, dihidropiranilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo), tetrahidropiridinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo) y dihidropiridina (por ejemplo, 1,2-dihidropiridina, 1,4-dihidropiridina). Además, un anillo de un grupo heterocicloalquenilo policíclico puede ser aromático (por ejemplo, arilo o heteroarilo), con la condición de que el

grupo heterocicloalquenilo policíclico esté unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono no aromático o un átomo de nitrógeno. Por ejemplo, un grupo 1,2-dihidroquinolin-1-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de nitrógeno no aromático) se considera un grupo heterocicloalquenilo, mientras que el grupo 1,2-dihidroquinolin-8-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono aromático) no se considera un grupo heterocicloalquenilo. A continuación se describen ejemplos de grupos heterocicloalquenilo policíclicos que consisten en un grupo heterocicloalquenilo condensado con un anillo aromático.

10 Los ejemplos de anillos policíclicos que consisten en un anillo aromático (por ejemplo, arilo o heteroarilo) condensado con un anillo no aromático (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo) incluyen indenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, benzo[1,3]dioxolilo, tetrahydroquinolinilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo, indolinilo, isoindolinilo, 2,3-
15 dihidro-1H-indazolilo, 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidroisobenzofuranilo, 1,3-dihidrobenczo[c]isoxazolilo, 2,3-dihidrobenczo[d]isoxazolilo, 2,3-dihidrobenczo[d]oxazolilo, 2,3-dihidrobenczo[b]tiofenilo, 1,3-dihidrobenczo[c]tiofenilo, 1,3-dihidrobenczo[c]isotiazolilo, 2,3-dihidrobenczo[d]isotiazolilo, 2,3-dihidrobenczo[d]tiazolilo, 5,6-dihidro-4H-
20 ciclopenta[d]tiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenczo[d]tiazolilo, 5,6-dihidro-4H-pirrólo[3,4-d]tiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridinilo, indolin-2-ona, indolin-3-ona, isoindolin-1-ona, 1,2-dihidroindazol-3-ona, 1H-benczo[d]imidazol-2(3H)-ona, benzofuran-2(3H)-ona, benzofuran-3(2H)-ona, isobenzofuran-1(3H)-ona, benzo[c]isoxazol-3(1H)-ona, benzo[d]isoxazol-3(2H)-ona, benzo[d]oxazol-2(3H)-
25 ona, benzo[b]tiofen-2(3H)-ona, benzo[b]tiofen-3(2H)-ona, benzo[c]tiofen-1(3H)-ona, benzo[c]isotiazol-3(1H)-ona, benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona, benzo[d]tiazol-2(3H)-ona, 4,5-dihidropirrólo[3,4-d]tiazol-6-ona, 1,2-dihidropirazolo[3,4-d]tiazol-3-ona, quinolin-4(3H)-ona, quinazolin-4(3H)-ona, quinazolina-2,4(1H,3H)-diona, quinoxalin-2(1H)-ona, quinoxalina-2,3(1H,4H)-diona, cinnolin-4(3H)-ona, piridin-2(1H)-ona, pirimidin-
30 2(1H)-ona, pirimidin-4(3H)-ona, piridazin-3(2H)-ona, 1H-pirrólo[3,2-b]piridin-2(3H)-ona, 1H-pirrólo[3,2-c]piridin-2(3H)-ona, 1H-pirrólo[2,3-c]piridin-2(3H)-ona, 1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona, 1,2-dihidropirazolo[3,4-d]tiazol-3-ona y 4,5-dihidropirrólo[3,4-d]tiazol-6-ona. Como se analiza en la presente memoria, el que cada anillo se considere un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo se determina por el átomo a través del cual

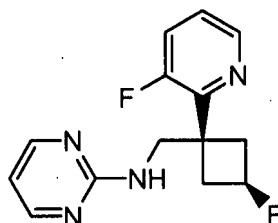
está unido el resto a la estructura parental.

"Halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

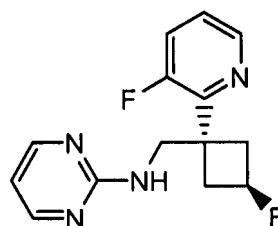
"Isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. "Estereoisómeros" son isómeros que sólo se diferencian en la forma en
5 al que los átomos están dispuestos en el espacio. "Enantiómeros" son estereoisómeros que son imágenes especulares que pueden superponerse entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El símbolo "(±)" puede usarse para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. "Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos
10 asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. Un "mesocompuesto" o "mesoisómero" es un miembro no ópticamente activo de un conjunto de estereoisómeros. Los mesoisómeros contienen dos o más estereocentros pero no son quirales (es decir, existe un plano de simetría dentro de la molécula). La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-
15 Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorrotatorio) en la que rotan la polarizada del plano a la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos de los compuestos desvelados y/o
20 descritos en la presente memoria contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, mesoisómeros y otras formas estereoisoméricas. A menos que se indique otra cosa, los compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria incluyen todos los posibles enantiómeros, diastereómeros, mesoisómeros y otras formas estereoisoméricas,
25 incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de intermedios. Los enantiómeros, diastereómeros, mesoisómeros y otras formas estereoisoméricas pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. A menos que se especifique otra cosa, cuando los compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria
30 contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, se entiende que los compuestos incluyen tanto isómeros E como Z.

La estereoquímica representada en las estructuras de mesocompuestos cíclicos no es absoluta; más bien la estereoquímica pretende indicar la posición de los sustituyentes entre sí, por ejemplo, *cis* o *trans*. Por ejemplo,

- 15 -



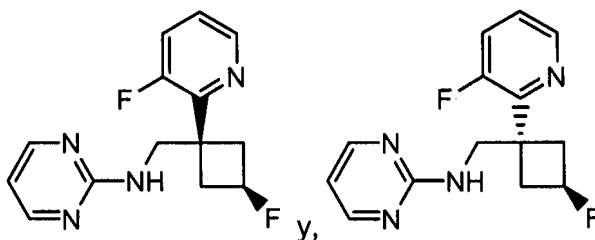
pretende designar un compuesto en el que los sustituyentes flúor y piridilo en el anillo de ciclobutilo están en configuración *cis* entre sí, mientras que



- 5 pretende designar un compuesto en el que los sustituyentes flúor y piridilo en el anillo de ciclobutilo están en configuración *trans* entre sí.

Cuando un compuesto puede existir en forma de uno o más mesoisómeros, pretenden incluirse todos los mesoisómeros posibles. Por ejemplo, el compuesto {[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}pirimidin-2-ilamina pretende incluir

- 10 tanto mesoisómeros *cis* como *trans*:



y mezclas de los mismos. A menos que se indique otra cosa, los compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria incluyen todos los mesoisómeros posibles y mezclas de los mismos.

- 15 "Tautómeros" son isómeros estructuralmente diferentes que se interconvierten por tautomerización. La tautomerización es una forma de isomerización e incluye tautomerización prototrópica y por desplazamiento de protones, que se considera un subconjunto de química de ácido-base. La tautomerización prototrópica o tautomerización por desplazamiento de protones
- 20 implica la migración de un protón acompañada de cambios en el orden de enlace, normalmente el intercambio de un enlace sencillo por un doble enlace adyacente. Cuando es posible la tautomerización (por ejemplo, en solución), puede alcanzarse un equilibrio químico de tautómeros. Un ejemplo de tautomerización es la tautomerización ceto-enol. Un ejemplo específico de tautomerización ceto-enol es la

interconversión de tautómeros de pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la tautomerización fenol-ceto. Un ejemplo específico de tautomerización fenol-ceto es la interconversión de tautómeros de piridin-4-ol y piridin-4(1H)-ona. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen restos que pueden experimentar tautomerización, y a menos que se especifique otra cosa, se entiende que los compuestos incluyen todos los tautómeros posibles.

"Grupo protector" tiene el significado que se le asocia habitualmente en síntesis orgánica, es decir, un grupo que bloquea selectivamente uno o más sitios reactivos en un compuesto multifuncional de tal forma que puede realizarse una reacción química de forma selectiva sobre otro sitio reactivo no protegido, y de tal forma que el grupo puede retirarse fácilmente después de que se complete la reacción selectiva. Se describen una diversidad de grupos protectores, por ejemplo, en T.H. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, John Wiley & Sons, New York (1999). Por ejemplo, una "forma protegida de hidroxil" contiene al menos un grupo hidroxil protegido con un grupo protector de hidroxil. De forma análoga, pueden protegerse de forma similar aminas y otros grupos reactivos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos descritos en la presente memoria y no son biológicamente, o de otra forma, indeseables. Pueden encontrarse ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharmaceutical Sciences*, enero de 1977, 66(1), 1-19. En muchos casos, los compuestos descritos en la presente memoria pueden formar sales de adición de ácidos y/o de bases gracias a la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Pueden formarse sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido esteárico y ácido salicílico.

Pueden formarse sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso y aluminio. Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias; aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas que se encuentran de forma natural; aminas cíclicas; y resinas de intercambio iónico básicas. Los ejemplos de bases orgánicas incluyen isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. En algunas realizaciones, la sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable se elige entre sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Si el compuesto descrito en la presente memoria se obtiene en forma de una sal de adición de ácidos, la base libre puede obtenerse por basificación de una solución de la sal de ácido. A la inversa, si el compuesto es una base libre, una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, puede producirse por disolución de la base libre en un disolvente orgánico adecuado, y por tratamiento de la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácidos a partir de compuestos básicos (véase, por ejemplo, Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharmaceutical Sciences*, enero de 1977, 66(1), 1-19). Los expertos en la materia reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables.

Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, agua y alcoholes (por ejemplo, etanol). Los solvatos incluyen hidratos que tienen cualquier proporción de compuesto con respecto a agua, tales como monohidratos, dihidratos y hemihidratos.

Un "quelato" se forma por la coordinación de un compuesto con un ión metálico en dos (o más) puntos. El término "compuesto" pretende incluir quelatos de compuestos. De forma análoga, "sales" incluye quelatos de sales y "solvatos" incluye quelatos de solvatos.

Un "complejo no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula en el que no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede producirse a través de interacciones de van der Waals, unión hidrógeno e interacciones electrostáticas (también

denominadas unión iónica). Dichos complejos no covalentes se incluyen en el término "compuesto".

El término "profármaco" se refiere a una sustancia administrada en una forma inactiva o menos activa que se transforma después (por ejemplo, por procesamiento metabólico del profármaco en el cuerpo) en un compuesto activo. El fundamento detrás de administrar un profármaco es optimizar la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción del fármaco. Pueden obtenerse profármacos preparando un derivado de un compuesto activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I u otro compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria) que experimentará una transformación en las condiciones de uso (por ejemplo, dentro del cuerpo) para formar el compuesto activo. La transformación del profármaco al compuesto activo puede suceder de forma espontánea (por ejemplo, mediante una reacción de hidrólisis) o puede catalizarse o inducirse por otro agente (por ejemplo, una enzima, luz, ácido o base y/o temperatura). El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso (por ejemplo una enzima presente en las células a las que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago) o el agente puede proporcionarse de forma exógena. Los profármacos pueden obtenerse convirtiendo uno o más grupos funcionales en el compuesto activo en otro grupo funcional, que se convierte después de nuevo al grupo funcional original cuando se administra al cuerpo. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo puede convertirse a un grupo sulfonato, fosfato, éster o carbonato, que a su vez puede hidrolizarse *in vivo* de nuevo al grupo hidroxilo. De forma similar un grupo amino funcional puede convertirse, por ejemplo, en un grupo funcional amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o sulfenilo, que puede hidrolizarse *in vivo* de nuevo al grupo amino. Un grupo funcional carboxilo puede convertirse, por ejemplo, en un grupo funcional éster (incluyendo tioésteres y ésteres de sililo), amida o hidrazida, que pueden hidrolizarse en *in vivo* de nuevo al grupo carboxilo. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de fosfato, acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales (tales como alcohol o grupos amina) presentes en los compuestos de Fórmula I y otros compuestos desvelados y/o descritos en el presente memoria.

Los compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria pueden ser formas isotópicas enriquecidas, por ejemplo, enriquecidas en contenido de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C y/o ^{14}C . En una realización, el compuesto contiene al menos un átomo de deuterio. Tales formas con deuterio pueden prepararse, por ejemplo, por el

procedimiento descrito en las Patentes de Estados Unidos N° 5.846.514 y 6.334.997. Tales compuestos con deuterio pueden mejorar la eficacia y aumentar la duración de la acción de compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria. Los compuestos sustituidos con deuterio pueden sintetizarse usando

5 diversos métodos, tales como los descritos en: Dean, D., Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, *Curr. Pharm. Des.*, 2000; 6(10); Kabalka, G. *et al.*, The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21; y Evans, E., Synthesis of radiolabeled compounds, *J. Radioanal.*

10 *Chem.*, 1981, 64(1-2), 9-32.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de tales medios y

15 agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Excepto en la medida en la que cualquier medio o agente convencional es incompatible con el principio activo, se contempla su uso en composiciones farmacéuticas. También pueden incorporarse principios activos complementarios en las composiciones farmacéuticas.

La expresión "agente activo" se usa para indicar un compuesto que tiene actividad biológica. En algunas realizaciones, un "agente activo" es un compuesto que tiene utilidad terapéutica. En algunas realizaciones, el compuesto potencia al menos un aspecto de la función o actividad muscular esquelética, tal como potencia

20 de salida, fuerza del músculo esquelético, resistencia muscular esquelética, consumo de oxígeno, eficacia y/o sensibilidad a calcio. En algunas realizaciones, un agente activo es un compuesto de Formula 1, o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

25

Los términos "paciente" y "sujeto" se refieren a un animal, tal como un

30 mamífero, ave o pez. En algunas realizaciones, el paciente o sujeto es un mamífero. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, ratones, ratas, perros, gatos, cerdos, ovejas, caballos, vacas y seres humanos. En algunas realizaciones, el paciente o sujeto es un ser humano, por ejemplo un ser humano que ha sido o será el objeto de tratamiento, observación o experimentación. Los compuestos,

35 composiciones y métodos descritos en la presente memoria pueden ser útiles en

aplicaciones tanto para terapia humana como veterinarias.

Como se usa en la presente memoria, "músculo esquelético" incluye tejido muscular esquelético así como componentes del mismo, tales como fibras musculares esqueléticas, las miofibrillas que comprenden las fibras musculares esqueléticas, el sarcómero esquelético que comprende las miofibrillas y los diversos componentes del sarcómero esquelético descrito en la presente memoria, incluyendo miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I, troponina T esqueléticas y fragmentos e isoformas de las mismas. En algunas realizaciones "músculo esquelético" incluye tejido muscular esquelético rápido así como componentes del mismo, tales como fibras musculares esqueléticas rápidas, las miofibrillas que comprenden las fibras musculares esqueléticas rápidas, el sarcómero esquelético rápido que comprende las miofibrillas y los diversos componentes del sarcómero esquelético rápido descrito en la presente memoria, incluyendo miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I y troponina T esqueléticas y fragmentos e isoformas de las mismas. El músculo esquelético no incluye músculo cardíaco o una combinación de componentes sarcoméricos que aparecen en dicha combinación en su totalidad en músculo cardíaco.

Como se usa en la presente memoria, el término "terapéutico" se refiere a la capacidad de modular la contractilidad del músculo esquelético rápido. Como se usa en la presente memoria, "modulación" (y términos relacionados, tales como "modular", "modulado", "modulando") se refiere a un cambio en la función o eficacia de uno o más componentes del sarcómero de músculo esquelético rápido, incluyendo miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I y troponina T de músculo esquelético rápido, incluyendo fragmentos e isoformas de las mismas, como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto descrito en la presente memoria, en relación con la actividad del sarcómero esquelético rápido en ausencia del compuesto. El cambio puede ser un aumento en la actividad (potenciación) o una reducción en la actividad (inhibición) y puede deberse a la interacción directa del compuesto con el sarcómero o deberse a la interacción del compuesto con uno o más factores distintos que a su vez afectan al sarcómero o uno o más de sus componentes. En algunas realizaciones, la modulación es una potenciación de la función o eficacia de uno o más componentes del sarcómero de músculo esquelético rápido, incluyendo miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I y troponina T de músculo esquelético rápido, incluyendo fragmentos e isoformas de las mismas. La modulación puede medirse por cualquier mecanismo

y a cualquier nivel fisiológico, por ejemplo, a través de la sensibilización del sarcómero esquelético rápido para contracción a concentraciones menores de Ca^{2+} . Como se usa en la presente memoria, "eficacia" o "eficacia muscular" significa la relación de rendimiento de trabajo mecánico y el coste metabólico total.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria que es suficiente para afectar al tratamiento, como se define en la presente memoria, cuando se administra a un paciente que necesite dicho tratamiento. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede ser una
10 cantidad suficiente para tratar una enfermedad sensible a modulación del músculo esquelético rápido. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de, por ejemplo, el sujeto y la enfermedad a tratar, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el compuesto particular, el régimen de dosificación a seguir, el momento de administración, la forma de administración, todos los cuales
15 pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia. La cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar experimentalmente, por ejemplo ensayando la concentración en sangre de la entidad química o de forma teórica, calculando la biodisponibilidad.

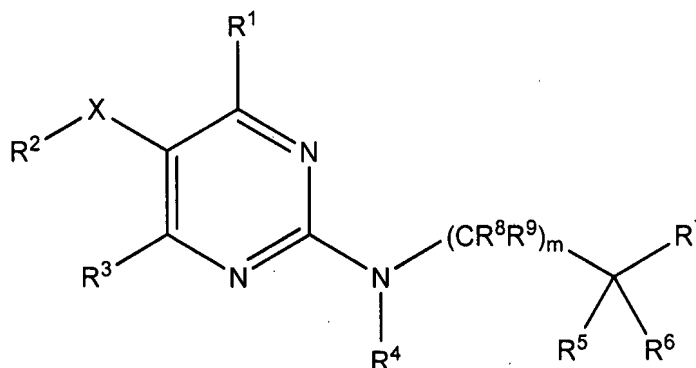
 "Tratamiento" (y términos relacionados, tales como "tratar", "tratado",
20 "tratando") incluye uno o más de: prevenir una enfermedad o trastorno (es decir, provocar que los síntomas clínicos de la enfermedad o trastorno no se desarrollen); inhibir una enfermedad o trastorno; ralentizar o detener el desarrollo de síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno; y/o aliviar una enfermedad o trastorno (es decir, provocar alivio o regresión de los síntomas clínicos). El término abarca
25 situaciones en las que la enfermedad o trastorno ya se está experimentando por un paciente, así como situaciones en las que la enfermedad o trastorno no se está experimentando actualmente pero se espera que surja. El término abarca reducción o prevención tanto completa como parcial de la afección o trastorno y reducción completa o parcial de síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno. Por lo
30 tanto, los compuestos descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden evitar que una enfermedad o trastorno existente empeore, ayudar al tratamiento de la enfermedad o trastorno o reducir o eliminar la enfermedad o trastorno. Cuando se usan de una manera profiláctica, los compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria pueden evitar que una enfermedad o trastorno se desarrolle o
35 reducir el alcance de una enfermedad o trastornos que pueda desarrollarse.

Como se usa en la presente memoria "potencia de salida" de un músculo significa trabajo/ciclo de tiempo y puede aumentarse su escala de *PoLo*/unidades de ciclo de tiempo basándose en las propiedades del músculo. La potencia de salida puede modularse, cambiando, por ejemplo, los parámetros de activación durante cambios de longitud cíclicos, incluyendo momentos de activación (fase de activación) y el periodo de activación (coeficiente de utilización).

"ATPasa" se refiere a una enzima que hidroliza ATP. Las ATPasas incluyen proteínas que comprenden motores moleculares tales como las miosinas.

Como se usa en la presente memoria "unión selectiva" o "que se une selectivamente" se refiere a unión preferente con una proteína diana en un tipo de músculo o fibra muscular a diferencia de otros tipos. Por ejemplo, un compuesto se une selectivamente a troponina C esquelética rápida si el compuesto se une preferentemente a troponina C en el complejo troponina de un sarcómero o fibra muscular esquelética rápida en comparación con troponina C en el complejo troponina de un sarcómero o fibra muscular lenta o con troponina C en el complejo troponina de un sarcómero cardíaco.

Se proporciona un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, OR^a , NR^bR^c , arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros;

R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y NR^bR^c , donde cada uno de los grupos cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$,

$(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$,
 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$,
 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$,
 $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$,
5 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$,
 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ arilo C_{6-10} y
 $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} ,
alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8
10 miembros, $(CH_2)_n$ arilo C_{6-10} y $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros está
opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f ;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
 $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, OR^a , NR^bR^c , arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $C(O)R^a$,
15 $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$ y SO_2R^a ;

cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre hidrógeno,
halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

o, como alternativa, R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están
unidos forman cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8
20 miembros o heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, cada uno opcionalmente
sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo,
 OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a ,
 $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

R^7 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo
25 de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de
5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes
seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$,
 NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$,
 $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$,
30 $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$,
 $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo
 C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} ,
heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} ,
aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos
35 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} ,

heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₁ y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f;

5 cada uno de R⁸ y R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₆;

X se selecciona entre un enlace, $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pO(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pOC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pC(O)NR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dC(O)NR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dSO_2(CH_2)_q-$ y $-(CH_2)_pSO_2NR^d(CH_2)_q-$;

10 o, como alternativa, X, R² y R³, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5-6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y que contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces, y opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f;

15 R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₁ y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₁ y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f;

20 cada uno de R^b y R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₁, heteroarilo de 5-10 miembros, C(O)R^g, C(O)OR^g, C(O)NRⁱR^j y SO₂R^g, donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₁ y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

35 R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, CN, OH, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R^f , en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, CN, OR^h , $OC(O)R^h$, $OC(O)OR^h$, $OC(O)NR^iR^j$, NR^iR^j , $NR^dC(O)R^h$, $NR^dC(O)OR^h$, $NR^dC(O)NR^iR^j$, $NR^dC(O)C(O)NR^iR^j$, $NR^dC(S)R^h$, $NR^dC(S)OR^h$, $NR^dC(S)NR^iR^j$, $NR^dC(NR^e)NR^iR^j$, $NR^dS(O)R^h$, $NR^dSO_2R^h$, $NR^dSO_2NR^iR^j$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$,
 5 $C(O)NR^iR^j$, $C(S)R^h$, $C(S)OR^h$, $C(S)NR^iR^j$, $C(NR^e)NR^iR^j$, SR^h , $S(O)R^h$, SO_2R^h , $SO_2NR^iR^j$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está
 10 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^k ;

o dos sustituyentes R^f unidos a un solo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo seleccionado entre
 15 carbonilo, cicloalquilo C_{3-8} y heterocicloalquilo de 3-8 miembros;

R^g , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, naftilo y aralquilo C_{7-11} , cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, OH, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

R^h , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está
 20 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^k ;

cada uno de R^i y R^j , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} , heteroarilo de 5-10 miembros, $C(O)R^g$ y $C(O)OR^g$, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y
 30 heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5

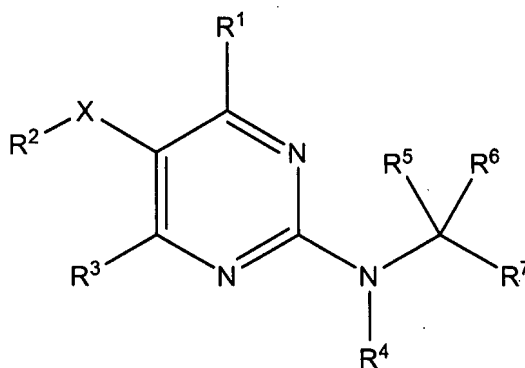
sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, OH, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

- R^k, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, CN, OH, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NHC(O)alquilo C₁₋₆,
 5 NHC(O)aralquilo C₇₋₁₁, NHC(O)Oalquilo C₁₋₆, NHC(O)Oaralquilo C₇₋₁₁, OC(O)alquilo C₁₋₆, OC(O)aralquilo C₇₋₁₁, OC(O)Oalquilo C₁₋₆, OC(O)Oaralquilo C₇₋₁₁, C(O)alquilo C₁₋₆, C(O)aralquilo C₇₋₁₁, C(O)Oalquilo C₁₋₆, C(O)Oaralquilo C₇₋₁₁, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, donde cada sustituyente alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y aralquilo C₇₋₁₁ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó
 10 3 sustituyentes seleccionados entre OH, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NHC(O)alquilo C₁₋₆, NHC(O)aralquilo C₇₋₁₁, NHC(O)Oalquilo C₁₋₆ y NHC(O)Oaralquilo C₇₋₁₁;

o dos sustituyentes R^k unidos a un solo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo;

- 15 m es 0, 1 ó 2;
 n, en cada caso, es independientemente 0, 1 ó 2;
 p es 0, 1 ó 2; y
 q es 0, 1 ó 2.

- En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, m es 0, es decir, un
 20 compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

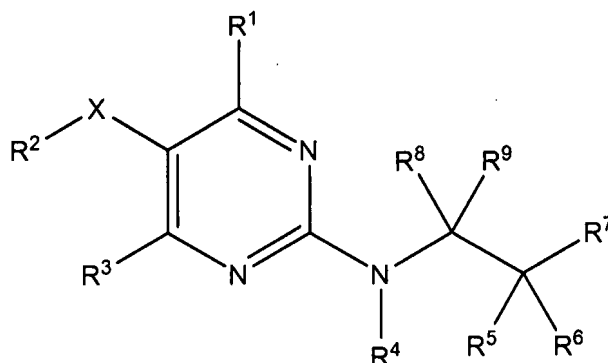


Fórmula II

en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y X son como se definen en la presente memoria.

- 25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, m es 1, es decir, un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

- 27 -



Fórmula III

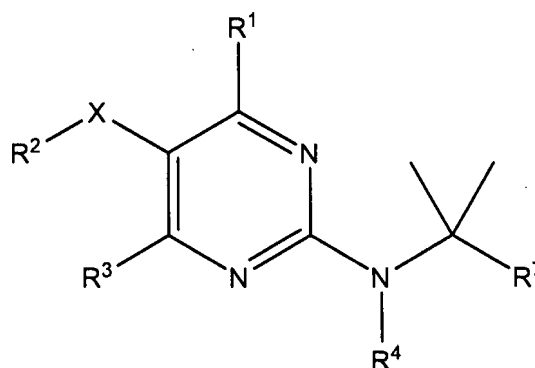
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y X son como se definen en la presente memoria.

- 5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, uno de R^5 y R^6 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6} .

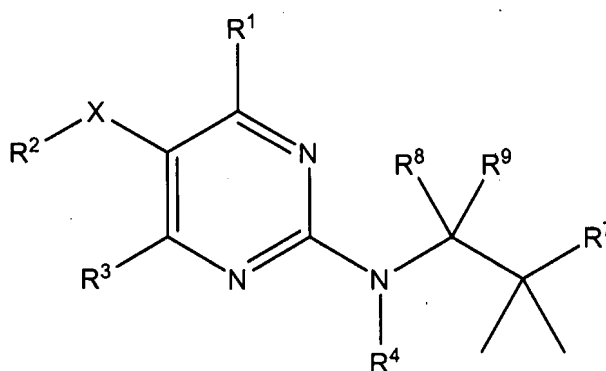
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, cada uno de R^5 y R^6 es independientemente alquilo C_{1-6} .

- 10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, cada uno de R^5 y R^6 es metilo.

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula IV(a) o IV(b), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula IV(a)



Fórmula IV(b)

en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 y X son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros o heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, R^5 y R^6 , junto con el carbono al que están unidos, forman cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, R^5 y R^6 , junto con el carbono al que están unidos, forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

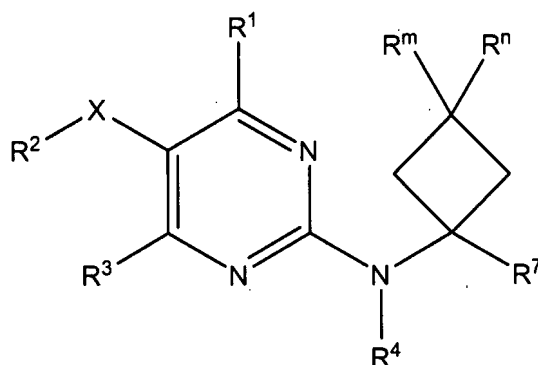
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, R^5 y R^6 , junto con el carbono al que están unidos, forman ciclobutilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, R^5 y R^6 , junto con el carbono al que están unidos, forman ciclobutilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} , donde el sustituyente y R^7 están en configuración *trans* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

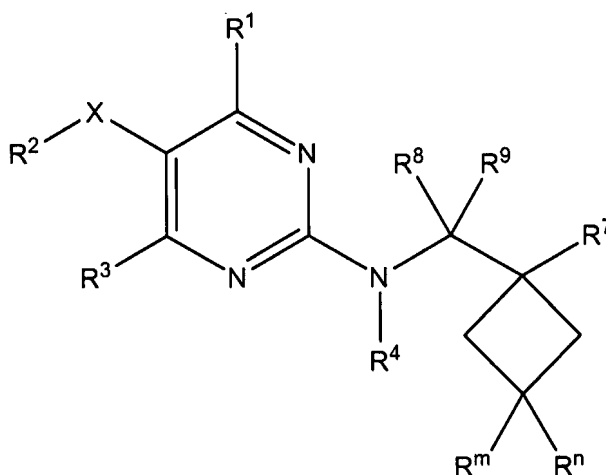
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, R^5 y R^6 , junto con el carbono al que están unidos, forman ciclobutilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} , donde el sustituyente y R^7 están en configuración *cis* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

- 29 -

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula V(a) o V(b), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula V(a)



Fórmula V(b)

en las que cada uno de R^m y Rⁿ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₆, y R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ y X son como se definen en la presente memoria.

10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula V(a) o V(b), cada uno de R^m y Rⁿ es hidrógeno.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula V(a) o V(b), cada uno de R^m y Rⁿ es halógeno.

15 En algunas realizaciones compuestos de Fórmula V(a) o V(b), cada uno de R^m y Rⁿ es flúor.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula V(a) o V(b), uno de R^m y Rⁿ es hidrógeno y el otro es halógeno. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el halógeno y R⁷ están en configuración *trans* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el
20 halógeno y R⁷ están en configuración *cis* uno con respecto al otro en el anillo de

ciclobutilo.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula V(a) o V(b), uno de R^m y R^n es hidrógeno y el otro es flúor. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el flúor y R^7 están en configuración *trans* uno con respecto al otro en el anillo de
5 ciclobutilo. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el flúor y R^7 están en configuración *cis* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman heterocicloalquilo de 3-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5
10 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman aziridina, azetidina, pirrolidina, oxirano, oxetano o tetrahidrofurano, cada uno de los cuales está opcionalmente
15 sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, cada uno de R^5 y R^6 es independientemente alquilo C_{1-6} , o R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros o heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, cada uno opcionalmente
20 sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, cada uno de R^5 y R^6 es metilo, o R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros o heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2,
30 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, cada uno de R^5 y R^6 es independientemente alquilo C_{1-6} , o R^5 y R^6 , junto con el carbono al que
35 están unidos, forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno

opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, cada uno de
 5 R^5 y R^6 es metilo, o R^5 y R^6 , junto con el carbono al que están unidos, forman ciclobutilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

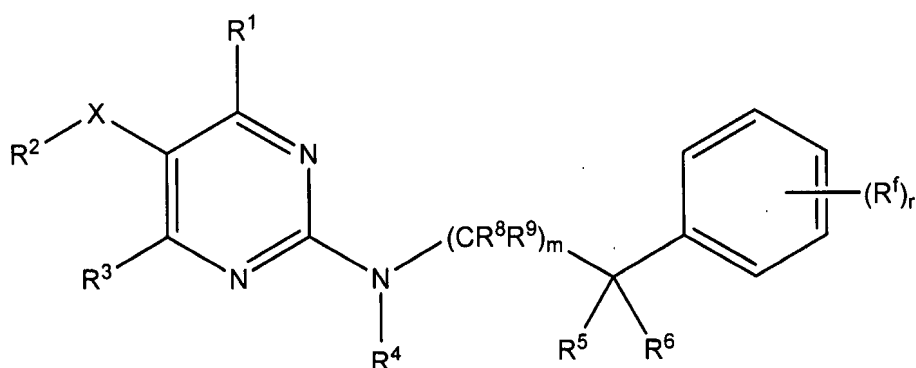
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b),
 10 V(a) o V(b), R^7 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$,
 15 $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} ,
 20 aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) o V(b), R^7 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$,
 30 $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos
 35 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} ,

- 32 -

heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₁ y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

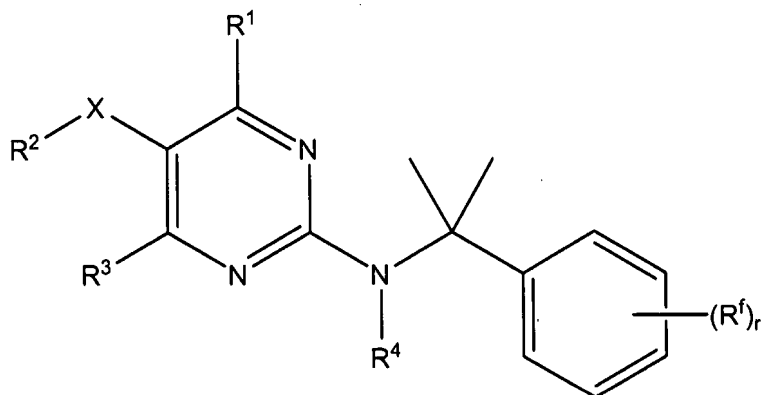
En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula VI, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



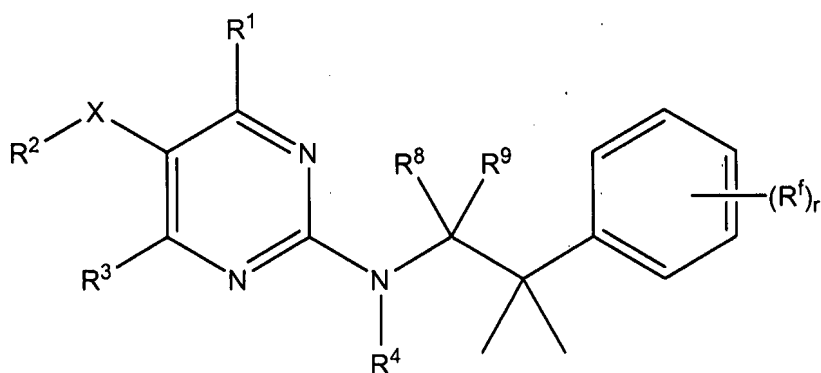
Fórmula VI

en la que r es 0, 1, 2, 3 ó 4, y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R^f, X y m son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula VII(a) o VII(b), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula VII(a)

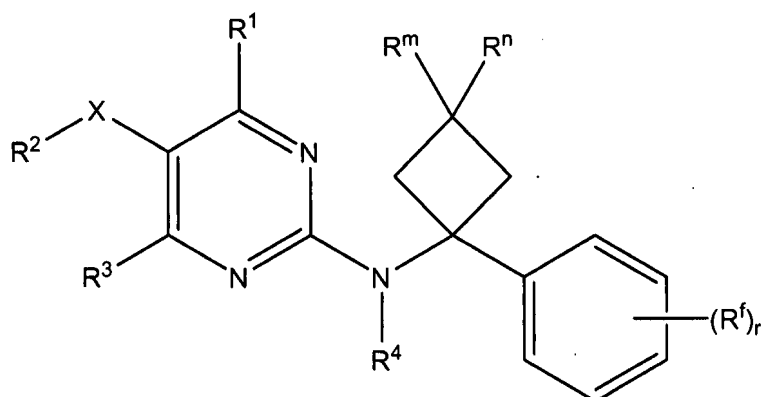


Fórmula VII(b)

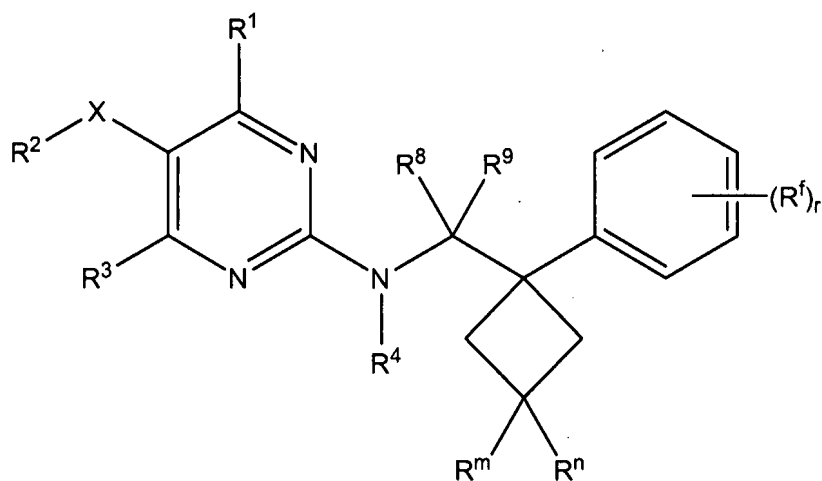
- 33 -

en las que r es 0, 1, 2, 3 ó 4, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^f y X son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula VIII(a) o VIII(b), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula VIII(a)



Fórmula VIII(b)

en las que cada uno de R^m y R^n se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6} ; r es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^f y X son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula VIII(a) o VIII(b), cada uno de R^m y R^n es hidrógeno.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula VIII(a) o VIII(b), cada uno de R^m y R^n es halógeno.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula VIII(a) o VIII(b), cada uno de R^m y R^n es flúor.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula VIII(a) o VIII(b), uno de R^m y R^n es hidrógeno y el otro es halógeno. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el halógeno y el anillo de fenilo están en configuración *trans* uno con

respecto al otro en el anillo de ciclobutilo. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el halógeno y el anillo de fenilo están en configuración *cis* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula VIII(a) o VIII(b), uno de
 5 R^m y R^n es hidrógeno y el otro es flúor. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el flúor y el anillo de fenilo están en configuración *trans* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el flúor y el anillo de fenilo están en configuración *cis* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) o V(b), R^7 se selecciona entre fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2-
 15 (hidroximetil)fenilo, 3-(hidroximetil)fenilo, 4-(hidroximetil)fenilo, 2-(aminometil)fenilo, 3-(aminometil)fenilo, 4-(aminometil)fenilo, 2-fenol, 3-fenol, 4-fenol, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-difluorometoxifenilo, 3-difluorometoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-benzamina, 3-
 20 benzamida, 4-benzamida, N-metil-2-benzamina, N-metil-3-benzamida, N-metil-4-benzamida, N,N-dimetil-2-benzamina, N,N-dimetil-3-benzamida y N,N-dimetil-4-benzamida.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) o V(b), R^7 es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2,
 25 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} ,
 30 haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con
 35

- 35 -

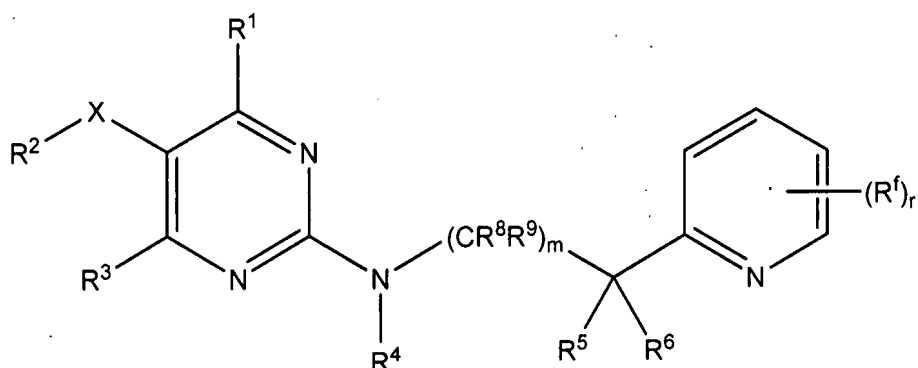
1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) o V(b), R^7 es piridilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$,
 5 NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$,
 $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$,
 $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$,
 $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo
 C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} ,
 10 heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} ,
 aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos
 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} ,
 heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} ,
 aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con
 15 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) o V(b), R^7 se selecciona entre 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, cada uno
 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre
 halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$,
 20 $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$,
 $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$,
 $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$,
 SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3-6 miembros, 3-6
 25 miembros heterocicloalquenilo, fenilo, naftilo, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10
 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros,
 heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-
 10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

30 En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula IX, o una sal
 farmacéuticamente aceptable de los mismos:

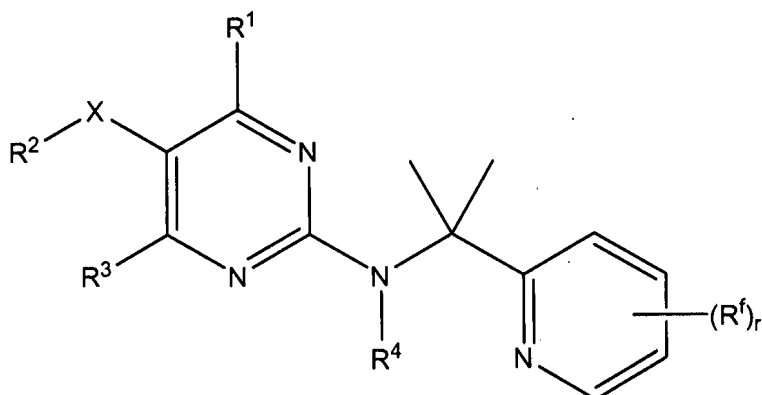
- 36 -



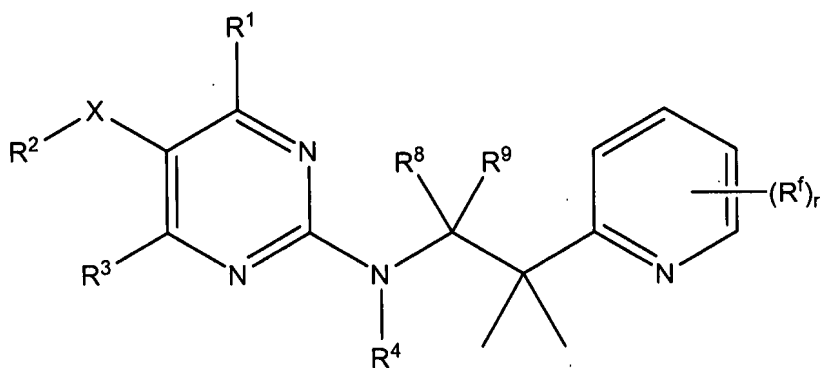
Fórmula IX

en la que r es 0, 1, 2, 3 ó 4, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^f , X y m son como se definen en la presente memoria.

- 5 En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula X(a) o X(b), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula X(a)



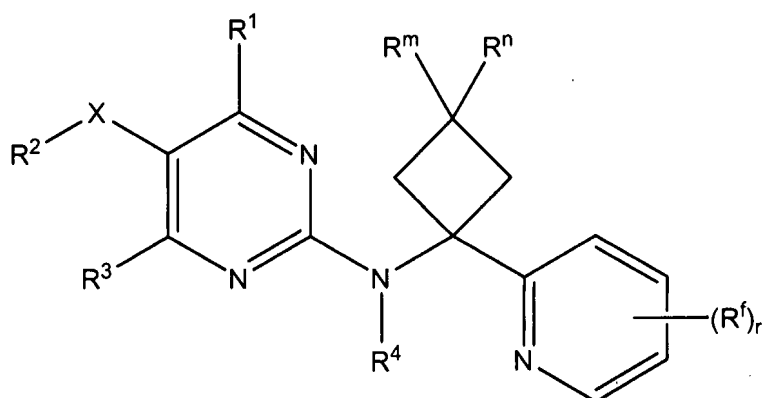
Fórmula X(b)

10

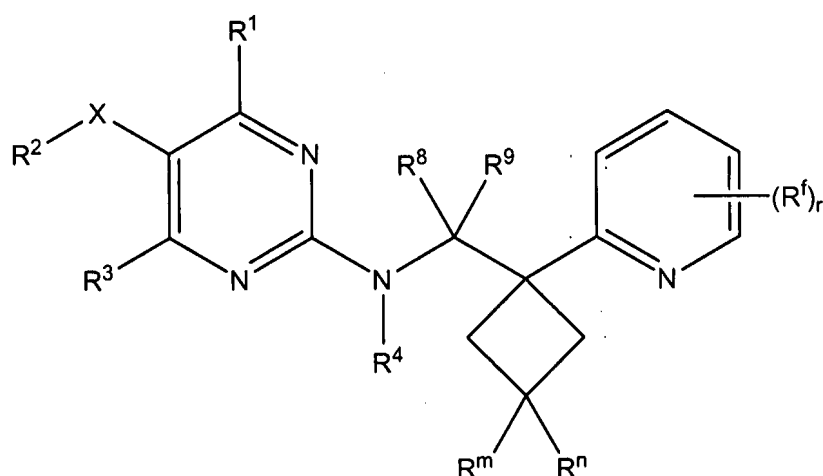
en la que r es 0, 1, 2, 3 ó 4, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^f y X son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula XI(a) o XI(b), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

- 37 -



Fórmula XI(a)



Fórmula XI(b)

- 5 en las que cada uno de R^m y R^n se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6} ; r es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^f y X son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula XI(a) o XI(b), cada uno de R^m y R^n es hidrógeno.

- 10 En algunas realizaciones compuestos de Fórmula XI(a) o XI(b), cada uno de R^m y R^n es halógeno.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula XI(a) o XI(b), cada uno de R^m y R^n es flúor.

- 15 En algunas realizaciones compuestos de Fórmula XI(a) o XI(b), uno de R^m y R^n es hidrógeno y el otro es halógeno. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el halógeno y el anillo de piridilo están en configuración *trans* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el halógeno y el anillo de piridilo están en configuración *cis* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

- 20 En algunas realizaciones compuestos de Fórmula XI(a) o XI(b), uno de R^m y

Rⁿ es hidrógeno y el otro es flúor. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el flúor y el anillo de piridilo están en configuración *trans* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el flúor y el anillo de piridilo están en configuración *cis* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) o V(b), R⁷ se selecciona entre pirid-2-ilo, 3-fluoro-pirid-2-ilo, 4-fluoro-pirid-2-ilo, 5-fluoro-pirid-2-ilo, 6-fluoro-pirid-2-ilo, 3-cloro-pirid-2-ilo, 4-cloro-pirid-2-ilo, 5-cloro-pirid-2-ilo, 6-cloro-pirid-2-ilo, 3-ciano-pirid-2-ilo, 4-ciano-pirid-2-ilo, 5-ciano-pirid-2-ilo, 6-ciano-pirid-2-ilo, 3-metil-pirid-2-ilo, 4-metil-pirid-2-ilo, 5-metil-pirid-2-ilo, 6-metil-pirid-2-ilo, 3-difluorometil-pirid-2-ilo, 4-difluorometil-pirid-2-ilo, 5-difluorometil-pirid-2-ilo, 6-difluorometil-pirid-2-ilo, 3-trifluorometil-pirid-2-ilo, 4-trifluorometil-pirid-2-ilo, 5-trifluorometil-pirid-2-ilo, 6-trifluorometil-pirid-2-ilo, 3-hidroximetil-pirid-2-ilo, 4-hidroximetil-pirid-2-ilo, 5-hidroximetil-pirid-2-ilo, 6-hidroximetil-pirid-2-ilo, 3-aminometil-pirid-2-ilo, 4-aminometil-pirid-2-ilo, 5-aminometil-pirid-2-ilo, 6-aminometil-pirid-2-ilo, 3-hidroxi-pirid-2-ilo, 4-hidroxi-pirid-2-ilo, 5-hidroxi-pirid-2-ilo, 6-hidroxi-pirid-2-ilo, 3-metoxi-pirid-2-ilo, 4-metoxi-pirid-2-ilo, 5-metoxi-pirid-2-ilo, 6-metoxi-pirid-2-ilo, 3-difluorometoxi-pirid-2-ilo, 4-difluorometoxi-pirid-2-ilo, 5-difluorometoxi-pirid-2-ilo, 6-difluorometoxi-pirid-2-ilo, 3-trifluorometoxi-pirid-2-ilo, 4-trifluorometoxi-pirid-2-ilo, 5-trifluorometoxi-pirid-2-ilo, 6-trifluorometoxi-pirid-2-ilo, 3-metiltio-pirid-2-ilo, 4-metiltio-pirid-2-ilo, 5-metiltio-pirid-2-ilo, 6-metiltio-pirid-2-ilo, 3-carboxamida-pirid-2-ilo, 4-carboxamida-pirid-2-ilo, 5-carboxamida-pirid-2-ilo, 6-carboxamida-pirid-2-ilo y 3-fluoro-6-metil-pirid-2-ilo.

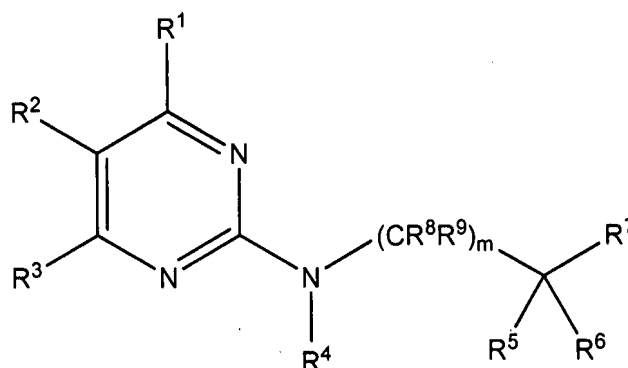
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) o V(b), R⁷ se selecciona entre pirid-3-ilo, 2-fluoro-pirid-3-ilo, 4-fluoro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-pirid-3-ilo, 6-fluoro-pirid-3-ilo, 2-cloro-pirid-3-ilo, 4-cloro-pirid-3-ilo, 5-cloro-pirid-3-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 2-ciano-pirid-3-ilo, 4-ciano-pirid-3-ilo, 5-ciano-pirid-3-ilo, 6-ciano-pirid-3-ilo, 2-metil-pirid-3-ilo, 4-metil-pirid-3-ilo, 5-metil-pirid-3-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 2-difluorometil-pirid-3-ilo, 4-difluorometil-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-pirid-3-ilo, 6-difluorometil-pirid-3-ilo, 2-trifluorometil-pirid-3-ilo, 4-trifluorometil-pirid-3-ilo, 5-trifluorometil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 2-hidroximetil-pirid-3-ilo, 4-hidroximetil-pirid-3-ilo, 5-hidroximetil-pirid-3-ilo, 6-hidroximetil-pirid-3-ilo, 2-aminometil-pirid-3-ilo, 4-aminometil-pirid-3-ilo, 5-aminometil-pirid-3-ilo, 6-aminometil-pirid-3-ilo, 2-hidroxi-pirid-3-ilo, 4-hidroxi-pirid-3-ilo, 5-hidroxi-pirid-3-ilo, 6-hidroxi-pirid-3-ilo, 2-metoxi-pirid-3-ilo, 4-metoxi-pirid-3-ilo, 5-metoxi-pirid-3-ilo, 6-metoxi-

pirid-3-ilo, 2-difluorometoxi-pirid-3-ilo, 4-difluorometoxi-pirid-3-ilo, 5-difluorometoxi-pirid-3-ilo, 6-difluorometoxi-pirid-3-ilo, 2-trifluorometoxi-pirid-3-ilo, 4-trifluorometoxi-pirid-3-ilo, 5-trifluorometoxi-pirid-3-ilo, 6-trifluorometoxi-pirid-3-ilo, 2-metiltio-pirid-3-ilo, 4-metiltio-pirid-3-ilo, 5-metiltio-pirid-3-ilo, 6-metiltio-pirid-3-ilo, 2-carboxamida-pirid-3-ilo, 4-carboxamida-pirid-3-ilo, 5-carboxamida-pirid-3-ilo y 6-carboxamida-pirid-3-ilo.

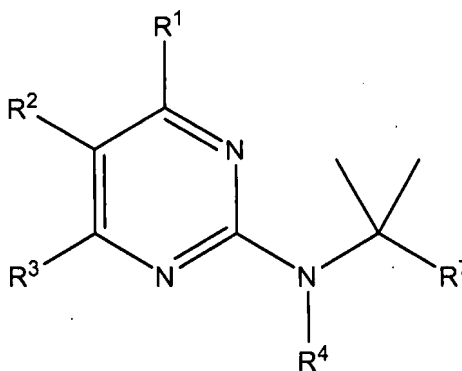
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X se selecciona entre un enlace, $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pO(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pOC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pC(O)NR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dC(O)NR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dSO_2(CH_2)_q-$ y $-(CH_2)_pSO_2NR^d(CH_2)_q-$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X es un enlace.

En algunas realizaciones, el compuesto es de Fórmula XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

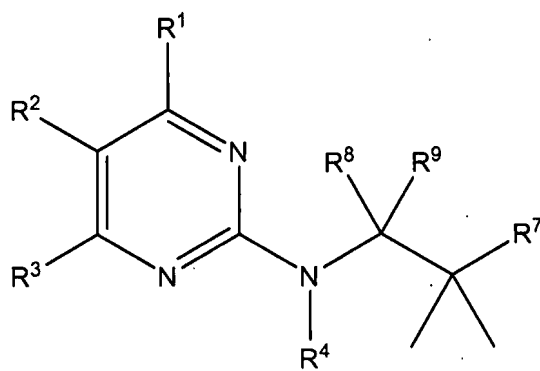


Fórmula XII(a)

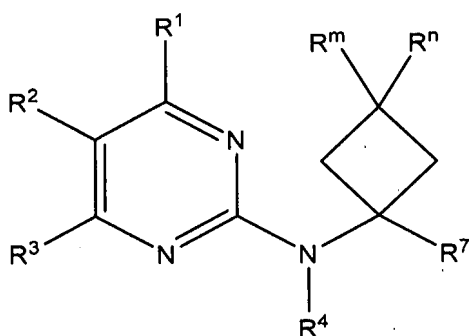


Fórmula XII(b)

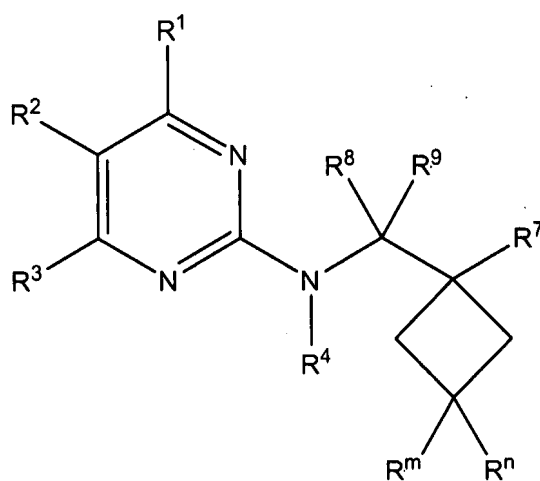
- 40 -



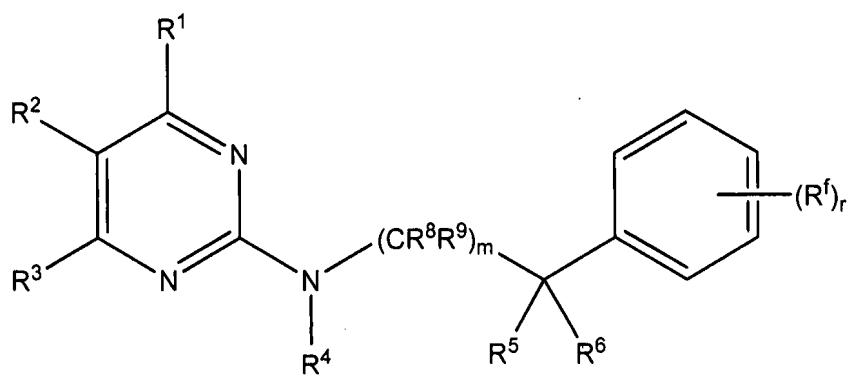
Fórmula XII(c)



Fórmula XII(d)

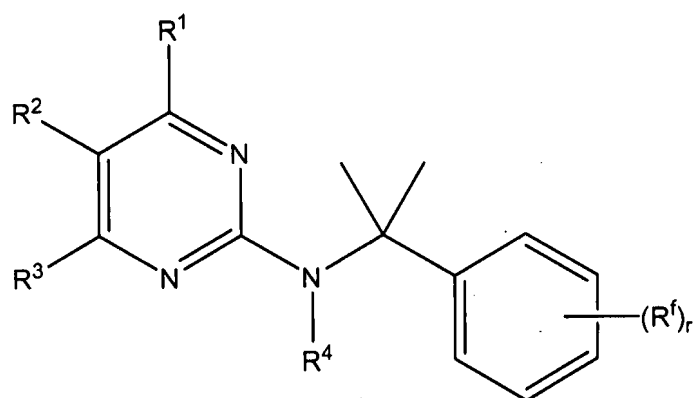


Fórmula XII(e)

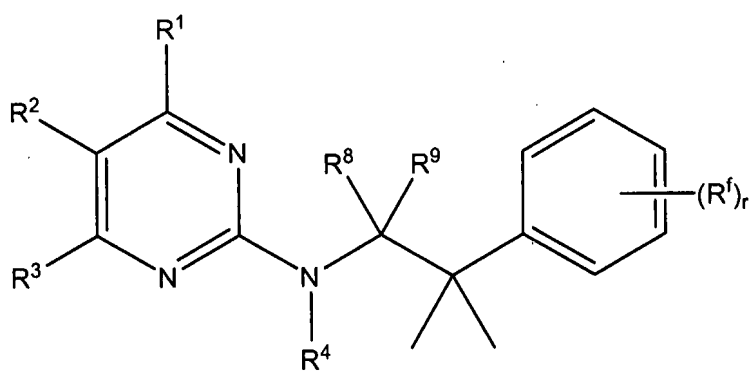


Fórmula XII(f)

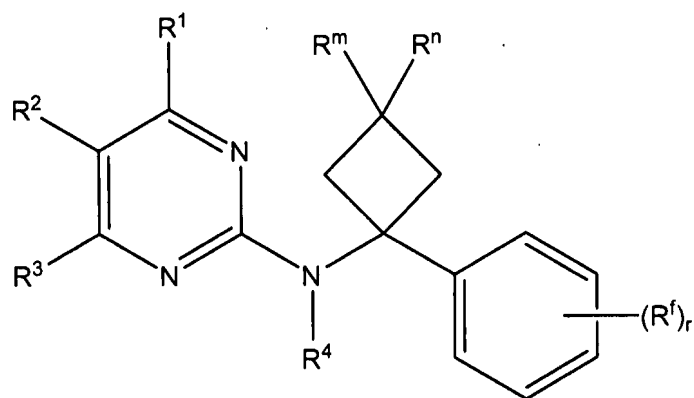
- 41 -



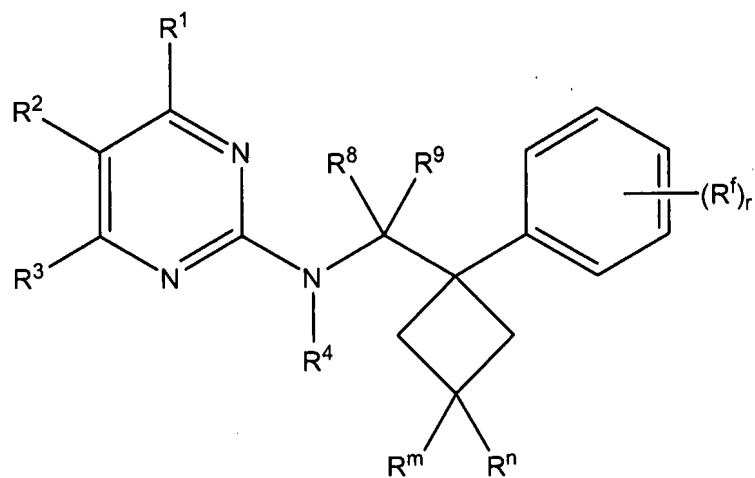
Fórmula XII(g)



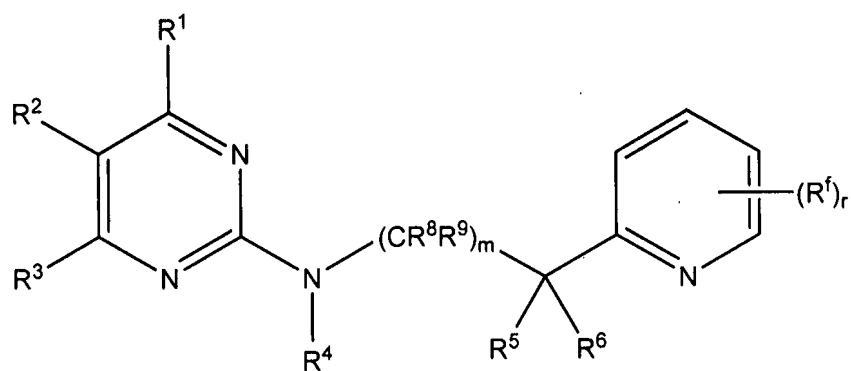
Fórmula XII(h)



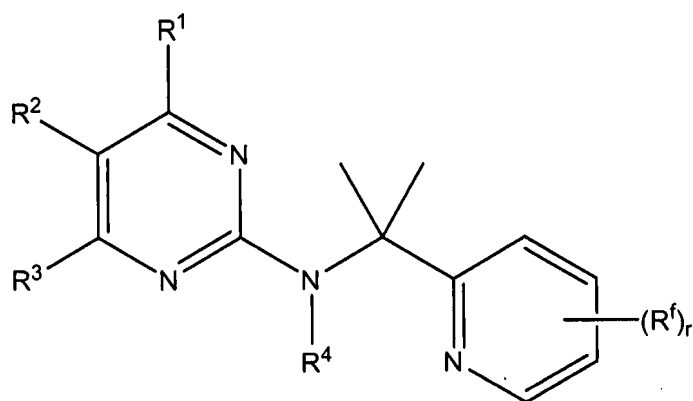
Fórmula XII(i)



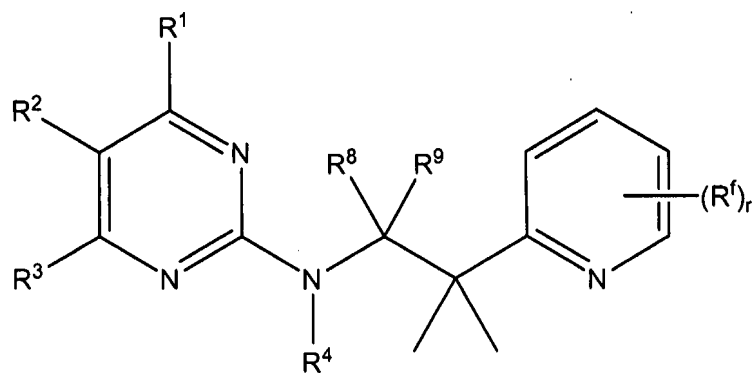
Fórmula XII(j)



Fórmula XII(k)

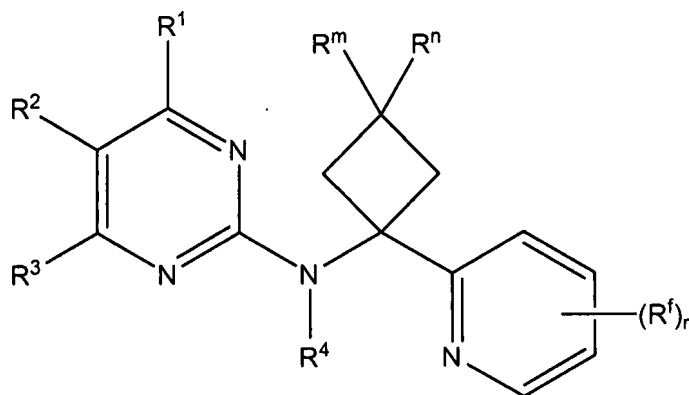


Fórmula XII(l)

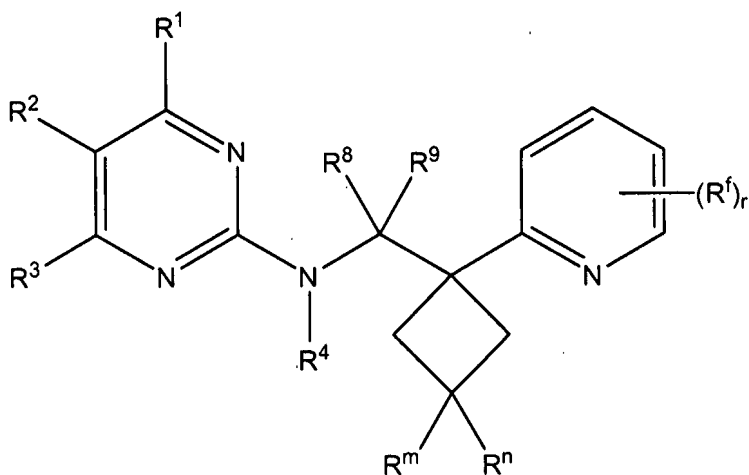


- 43 -

Fórmula XII(m)



Fórmula XII(n)



Fórmula XII(o)

5

en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^f , R^m , R^n , m y r son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X es -O-.

10

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X se selecciona entre -CH₂O- y -OCH₂-.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X es -NR^d-.

15

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X se selecciona entre -CH₂NR^d- y -NR^dCH₂-.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X se selecciona entre -NR^dC(O)- y -C(O)NR^d-.

20

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X se selecciona entre $-\text{CH}_2\text{NR}^d\text{C}(\text{O})-$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{CH}_2-$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b),
 5 V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes
 10 seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$,
 15 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(\text{CH}_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(\text{CH}_2)_n$ fenilo, $(\text{CH}_2)_n$ naftilo y $(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos
 20 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(\text{CH}_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(\text{CH}_2)_n$ fenilo, $(\text{CH}_2)_n$ naftilo y $(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b),
 25 V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$,
 30 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$,
 35 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,

(CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₈, (CH₂)_nheterocicloalquilo de 3-8 miembros, (CH₂)_nfenilo, (CH₂)_nnaftilo y (CH₂)_nheteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, (CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₈, (CH₂)_nheterocicloalquilo de 3-8 miembros, (CH₂)_nfenilo, (CH₂)_nnaftilo y
 5 (CH₂)_nheteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o
 10 XII(o), R² es fenilo sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a,
 15 (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, (CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₈, (CH₂)_nheterocicloalquilo de 3-8 miembros, (CH₂)_nfenilo, (CH₂)_nnaftilo y
 20 (CH₂)_nheteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, (CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₈, (CH₂)_nheterocicloalquilo de 3-8 miembros, (CH₂)_nfenilo, (CH₂)_nnaftilo y (CH₂)_nheteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f; donde al menos un sustituyente está unido en la posición *meta*.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o
 25 XII(o), R² es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre (CH₂)_nC(O)OR^a y (CH₂)_nC(O)NR^bR^c; y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c,
 30 (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a,
 35

(CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, (CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₈, (CH₂)_nheterocicloalquilo de 3-8 miembros, (CH₂)_nfenilo, (CH₂)_nnaftilo y (CH₂)_nheteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos

5 alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, (CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₈, (CH₂)_nheterocicloalquilo de 3-8 miembros, (CH₂)_nfenilo, (CH₂)_nnaftilo y (CH₂)_nheteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R² es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)Oalquilo C₁₋₆, C(O)NHalquilo C₁₋₆ y C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂; y

10 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R² es fenilo sustituido en la posición *meta* con un sustituyente seleccionado

20 entre (CH₂)_nC(O)OR^a y (CH₂)_nC(O)NR^bR^c; y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, (CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₈, (CH₂)_nheterocicloalquilo de 3-8 miembros, (CH₂)_nfenilo, (CH₂)_nnaftilo y (CH₂)_nheteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, (CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₈, (CH₂)_nheterocicloalquilo de 3-8 miembros, (CH₂)_nfenilo, (CH₂)_nnaftilo y (CH₂)_nheteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b),

V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 es fenilo sustituido en la posición *meta* con un sustituyente seleccionado entre $(CH_2)_n C(O)OR^a$ y $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$, y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , CN, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 es fenilo sustituido en la posición *meta* con un sustituyente seleccionado entre $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)O$ alquilo C_{1-6} , $C(O)N$ Halquilo C_{1-6} y $C(O)N$ (alquilo C_{1-6})₂; y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , CN, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 es fenilo sustituido con $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$, donde R^a es alquilo C_{1-6} o heterocicloalquilo de 3-8 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_n OR^a$, $(CH_2)_n OC(O)R^a$, $(CH_2)_n OC(O)OR^a$, $(CH_2)_n OC(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$, $(CH_2)_n NR^d C(O)OR^a$, $(CH_2)_n NR^d C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(O)C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(S)R^a$, $(CH_2)_n NR^d C(S)OR^a$, $(CH_2)_n NR^d C(S)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(NR^e)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d S(O)R^a$, $(CH_2)_n NR^d SO_2 R^a$, $(CH_2)_n NR^d SO_2 NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(O)R^a$, $(CH_2)_n C(O)OR^a$, $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(S)R^a$, $(CH_2)_n C(S)OR^a$, $(CH_2)_n C(S)NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(NR^e)NR^b R^c$, $(CH_2)_n SR^a$, $(CH_2)_n S(O)R^a$, $(CH_2)_n SO_2 R^a$, $(CH_2)_n SO_2 NR^b R^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros; y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, $(CH_2)_n OR^a$, $(CH_2)_n OC(O)R^a$, $(CH_2)_n OC(O)OR^a$, $(CH_2)_n OC(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$, $(CH_2)_n NR^d C(O)OR^a$, $(CH_2)_n NR^d C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(O)C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(S)R^a$, $(CH_2)_n NR^d C(S)OR^a$, $(CH_2)_n NR^d C(S)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(NR^e)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d S(O)R^a$, $(CH_2)_n NR^d SO_2 R^a$, $(CH_2)_n NR^d SO_2 NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(O)R^a$, $(CH_2)_n C(O)OR^a$,

$(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(S)R^a$, $(CH_2)_n C(S)OR^a$, $(CH_2)_n C(S)NR^b R^c$,
 $(CH_2)_n C(NR^e)NR^b R^c$, $(CH_2)_n SR^a$, $(CH_2)_n S(O)R^a$, $(CH_2)_n SO_2 R^a$, $(CH_2)_n SO_2 NR^b R^c$,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} ,
 $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y
 5 $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} ,
 alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8
 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros está
 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b),
 10 V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b),
 XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o
 XII(o), R^2 es fenilo sustituido con $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$, donde R^a se selecciona entre
 alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -OH y alquil C_{1-6} -NH₂, cada uno opcionalmente sustituido con
 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, oxo,
 15 $(CH_2)_n OR^a$, $(CH_2)_n OC(O)R^a$, $(CH_2)_n OC(O)OR^a$, $(CH_2)_n OC(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^b R^c$,
 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$, $(CH_2)_n NR^d C(O)OR^a$, $(CH_2)_n NR^d C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d SO_2 R^a$,
 $(CH_2)_n NR^d SO_2 NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(O)R^a$, $(CH_2)_n C(O)OR^a$, $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n SR^a$,
 $(CH_2)_n S(O)R^a$, $(CH_2)_n SO_2 R^a$, $(CH_2)_n SO_2 NR^b R^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
 alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8
 20 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, y $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros; y opcionalmente
 sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN,
 $(CH_2)_n OR^a$, $(CH_2)_n OC(O)R^a$, $(CH_2)_n OC(O)OR^a$, $(CH_2)_n OC(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^b R^c$,
 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$, $(CH_2)_n NR^d C(O)OR^a$, $(CH_2)_n NR^d C(O)NR^b R^c$,
 $(CH_2)_n NR^d C(O)C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(S)R^a$, $(CH_2)_n NR^d C(S)OR^a$,
 25 $(CH_2)_n NR^d C(S)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(NR^e)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d S(O)R^a$,
 $(CH_2)_n NR^d SO_2 R^a$, $(CH_2)_n NR^d SO_2 NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(O)R^a$, $(CH_2)_n C(O)OR^a$,
 $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(S)R^a$, $(CH_2)_n C(S)OR^a$, $(CH_2)_n C(S)NR^b R^c$,
 $(CH_2)_n C(NR^e)NR^b R^c$, $(CH_2)_n SR^a$, $(CH_2)_n S(O)R^a$, $(CH_2)_n SO_2 R^a$, $(CH_2)_n SO_2 NR^b R^c$,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} ,
 30 $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y
 $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} ,
 alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8
 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros está
 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b),

V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 es 3-benzamida, N-metil-3-benzamida, N,N-dimetil-3-benzamida, 4-fluoro-3-benzamida, N-metil-4-fluoro-3-benzamida, N,N-dimetil-4-fluoro-3-benzamida, 5 ácido 3-benzoico, 3-benzoato de metilo, ácido 4-fluoro-3-benzoico y 4-fluoro-3-benzoato de metilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o 10 XII(o), R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, 15 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, 20 $(CH_2)_n$ naftilo y $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, triazilo, furanilo, 25 pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, 30 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$,

$(CH_2)_n C(O)R^a$, $(CH_2)_n C(O)OR^a$, $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(S)R^a$, $(CH_2)_n C(S)OR^a$,
 $(CH_2)_n C(S)NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(NR^e)NR^b R^c$, $(CH_2)_n SR^a$, $(CH_2)_n S(O)R^a$, $(CH_2)_n SO_2 R^a$,
 $(CH_2)_n SO_2 NR^b R^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo,
 5 $(CH_2)_n$ naftilo y $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos
 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} ,
 $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y
 $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5
 sustituyentes R^f .

10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b),
 V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b),
 XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o
 XII(o), R^2 se selecciona entre piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, triazilo, furanilo,
 pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo,
 15 imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con un
 sustituyente seleccionado entre $(CH_2)_n C(O)OR^a$ y $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$; y
 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre
 halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_n OR^a$, $(CH_2)_n OC(O)R^a$, $(CH_2)_n OC(O)OR^a$,
 $(CH_2)_n OC(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$, $(CH_2)_n NR^d C(O)OR^a$,
 20 $(CH_2)_n NR^d C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(O)C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(S)R^a$,
 $(CH_2)_n NR^d C(S)OR^a$, $(CH_2)_n NR^d C(S)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(NR^e)NR^b R^c$,
 $(CH_2)_n NR^d S(O)R^a$, $(CH_2)_n NR^d SO_2 R^a$, $(CH_2)_n NR^d SO_2 NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(O)R^a$,
 $(CH_2)_n C(O)OR^a$, $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(S)R^a$, $(CH_2)_n C(S)OR^a$,
 $(CH_2)_n C(S)NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(NR^e)NR^b R^c$, $(CH_2)_n SR^a$, $(CH_2)_n S(O)R^a$, $(CH_2)_n SO_2 R^a$,
 25 $(CH_2)_n SO_2 NR^b R^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo,
 $(CH_2)_n$ naftilo y $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos
 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} ,
 $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y
 30 $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5
 sustituyentes R^f .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b),
 V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b),
 XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o
 35 XII(o), R^2 se selecciona entre piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo y triazilo, cada

uno opcionalmente sustituido con $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o
 5 XII(o), R^2 se selecciona entre furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b),
 10 XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo y triazilo, cada uno opcionalmente sustituido con $(CH_2)_n C(O)NH_2$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b),
 15 XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con $(CH_2)_n C(O)NH_2$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, triazilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con
 25 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$, donde R^a es alquilo C_{1-6} o heterocicloalquilo de 3-8 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_n OR^a$, $(CH_2)_n OC(O)R^a$, $(CH_2)_n OC(O)OR^a$, $(CH_2)_n OC(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$, $(CH_2)_n NR^d C(O)OR^a$, $(CH_2)_n NR^d C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(O)C(O)NR^b R^c$,
 30 $(CH_2)_n NR^d C(S)R^a$, $(CH_2)_n NR^d C(S)OR^a$, $(CH_2)_n NR^d C(S)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(NR^e)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d S(O)R^a$, $(CH_2)_n NR^d SO_2 R^a$, $(CH_2)_n NR^d SO_2 NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(O)R^a$, $(CH_2)_n C(O)OR^a$, $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(S)R^a$, $(CH_2)_n C(S)OR^a$, $(CH_2)_n C(S)NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(NR^e)NR^b R^c$, $(CH_2)_n SR^a$, $(CH_2)_n S(O)R^a$, $(CH_2)_n SO_2 R^a$, $(CH_2)_n SO_2 NR^b R^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 35 $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo,

(CH₂)_nnaftilo y (CH₂)_nheteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, (CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₈, (CH₂)_nheterocicloalquilo de 3-8 miembros, (CH₂)_nfenilo, (CH₂)_nnaftilo y (CH₂)_nheteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5
5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R² se selecciona entre piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo y triazilo, cada uno opcionalmente sustituido con (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, donde R^a se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OH y alquil C₁₋₆-NH₂, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a,
10 (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, (CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₈, (CH₂)_nheterocicloalquilo de 3-8 miembros, (CH₂)_nfenilo, (CH₂)_nnaftilo y (CH₂)_nheteroarilo de 5-10 miembros.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R² se selecciona entre furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, donde R^a se selecciona
25 entre alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OH y alquil C₁₋₆-NH₂, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a,
30 (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, (CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₈, (CH₂)_nheterocicloalquilo de 3-8 miembros, (CH₂)_nfenilo, (CH₂)_nnaftilo y (CH₂)_nheteroarilo de 5-10 miembros.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o
35 XII(o), R² se selecciona entre furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, donde R^a se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OH y alquil C₁₋₆-NH₂, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, (CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₈, (CH₂)_nheterocicloalquilo de 3-8 miembros, (CH₂)_nfenilo, (CH₂)_nnaftilo y (CH₂)_nheteroarilo de 5-10 miembros.

XII(o), R^2 se selecciona entre indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo y benzoisoxazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$,
 5 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$,
 10 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y
 15 $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o
 20 XII(o), R^2 se selecciona entre 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-4-ilo, 3-amino(1H-indazol-5-ilo), 3-amino(1H-indazol-6-ilo), 3-amino(1H-indazol-7-ilo), 1-metil(1H-indazol-6-ilo), 3-metil(1H-indazol-6-ilo), 3-amino-1-metil(1H-indazol-5-ilo), 3-ciano(1H-indazol-5-ilo), 3-carboxamida(1H-indazol-5-ilo), 3-carboxamidina(1H-indazol-5-ilo), 3-vinil(1H-indazol-5-ilo), 3-etil(1H-indazol-5-ilo), 3-acetamida(1H-indazol-5-ilo),
 25 3-metilsulfonilamina(1H-indazol-5-ilo), 3-metoxycarboxamida(1H-indazol-5-ilo), 3-metilamino(1H-indazol-5-ilo), 3-dimetilamino(1H-indazol-5-ilo), 3-etilamino(1H-indazol-5-ilo), 3-(2-aminoetil)amino(1H-indazol-5-ilo), 3-(2-hidroxietil)amino(1H-indazol-5-ilo), 3-[(metiletil)amino](1H-indazol-5-ilo), 6-benzoimidazol-5-ilo, 6-(2-metilbenzoimidazol-5-ilo), 2-aminobenzoimidazol-5-ilo, 2-hidroxibenzoimidazol-5-ilo,
 30 2-acetamidabenzimidazol-5-ilo, 3-aminobenzo[3,4-d]isoxazol-5-ilo, 3-aminobenzo[d]isoxazol-6-ilo, 3-aminobenzo[d]isoxazol-7-ilo, 2-metilbenzoxazol-5-ilo y 2-metilbenzoxazol-6-ilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b),
 35 XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o

XII(o), R^2 se selecciona entre 3-6 miembros heterocicloalquilo y 3-6 miembros heterocicloalquenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$,
 5 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$,
 10 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y
 15 $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o
 20 XII(o), R^2 se selecciona entre aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$,
 25 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 30 $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y
 35 $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

- 55 -

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), R^2 es NR^bR^c , donde R^b y R^c son como se definen en la presente memoria.

5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), R^2 es NR^bR^c , donde uno de R^b y R^c es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X es $-C(O)-$ y R^2 es NR^bR^c , donde R^b y R^c son como se definen en la presente memoria.

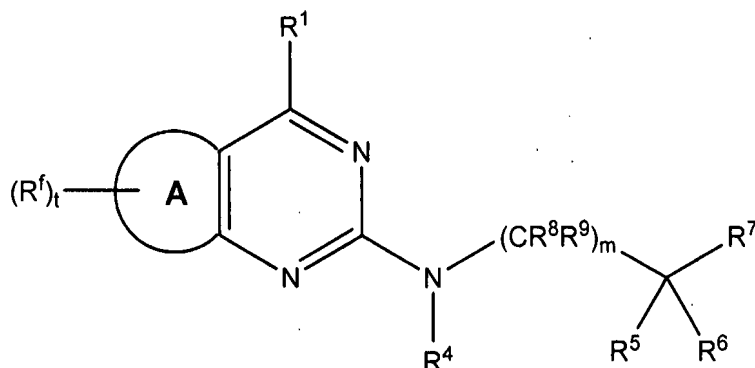
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X es $-C(O)-$ y R^2 es NR^bR^c , donde uno de R^b y R^c es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X es $-(CH_2)_p-$ y R^2 es NR^bR^c , donde R^b y R^c son como se definen en la presente memoria.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X es $-(CH_2)_p-$ y R^2 es NR^bR^c , donde uno de R^b y R^c es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

25 En algunas realizaciones, X, R^2 y R^3 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5-6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y que contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces, y opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

En algunas realizaciones, el compuesto es de Fórmula XIII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula XIII

en la que A es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y que contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces; t es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^f y m son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula XIII, el anillo A junto con el anillo de pirimidina al que está unido forma un grupo seleccionado entre quinazolina, pirido[2,3-d]pirimidina, pirido[3,4-d]pirimidina, pirido[4,3-d]pirimidina, pirido[3,2-d]pirimidina, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolina, 5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidina, tieno[3,2-d]pirimidina, tiazolo[4,5-d]pirimidina, 5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 7H-purina, tieno[2,3-d]pirimidina, tiazolo[5,4-d]pirimidina, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 9H-purina, 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidina, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina y 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula XIII, el Anillo A junto con el anillo de pirimidina al que está unido forma un grupo seleccionado entre quinazolina, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, tieno[2,3-d]pirimidina y tiazolo[5,4-d]pirimidina, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) o XIII, R^1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, OR^a , NR^bR^c , arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) o XIII, R^1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , NH alquilo C_{1-6} y N (alquilo C_{1-6})₂,

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b),

XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) o XIII, R^1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 y metilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) o XIII, R^1 es hidrógeno.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, OR^a , NR^bR^c , arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , NH alquilo C_{1-6} , y N (alquilo C_{1-6})₂.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 y metilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^3 es hidrógeno.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), cada uno de R^1 y R^3 es hidrógeno.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) o XIII, R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$ y SO_2R^a .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b),

XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o), o XIII, R⁴ es hidrógeno.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b),
 5 XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R¹, cada uno de R³ y R⁴ es hidrógeno.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, III, IV(b), V(b), VI, VII(b), VIII(b), IX, X(b), XI(b), XII(a), XII(c), XII(e), XII(f), XII(h), XII(j), XII(k), XII(m), XII(o) o XIII, cada uno de R⁸ y R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente
 10 entre hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, III, IV(b), V(b), VI, VII(b), VIII(b), IX, X(b), XI(b), XII(a), XII(c), XII(e), XII(f), XII(h), XII(j), XII(k), XII(m), XII(o) o XIII, R⁸ y R⁹, en cada caso, cada uno de es hidrógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona entre los compuestos
 15 de la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria modulan la contractilidad del sarcómero esquelético. Específicamente, los compuestos modulan el complejo troponina del sarcómero de músculo esquelético rápido a través de una o más de miosina, actina, tropomiosina, troponina C,
 20 troponina I y troponina T esqueléticas rápidas y fragmentos e isoformas de las mismas. Como se usa en este contexto, "modular" significa aumentar o reducir la actividad. En algunos casos, los compuestos descritos y/o desvelados en la presente memoria potencian (es decir, aumentan la actividad) de una o más de miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I y troponina T esqueléticas
 25 rápidas y fragmentos e isoformas de las mismas. En otros casos, los compuestos descritos y/o desvelados en la presente memoria inhiben (es decir, reducen la actividad) de una o más de miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I y troponina T esqueléticas rápidas y fragmentos e isoformas de las mismas.

En situaciones tanto preclínicas como clínicas, se ha mostrado que los
 30 activadores del complejo troponina esquelético rápido amplifican la respuesta del músculo esquelético rápido a estimulación nerviosa, dando como resultado un aumento en el desarrollo de fuerza muscular a activación muscular sub-máxima (véase, por ejemplo, Russell *et al.*, "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Increases Skeletal Muscle Force *in vitro* and *in situ*", 2009 Experimental
 35 Biology Conference, Nueva Orleans, LA, abril de 2009). Se ha mostrado que los

activadores del complejo troponina esquelético rápido aumentan la sensibilidad de las fibras de músculo esquelético con piel al calcio y en músculo vivo a la frecuencia de estimulación, cada uno de los cuales da como resultado un aumento en el desarrollo de fuerza muscular a activación muscular sub-máxima. Se ha mostrado

5 que tales activadores también reducen la fatiga muscular y/o aumentan el tiempo total hasta la fatiga en condiciones normales y de baja oxigenación (véase, por ejemplo, Russell *et al.*, "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Increases Skeletal Muscle Force and Reduces Muscle Fatigue *in vitro* and *in situ*", 5th Cachexia Conference, Barcelona, España, diciembre de 2009; Hinken *et al.*,

10 "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Reduces Muscle Fatigue in an *in situ* Model of Vascular Insufficiency", Society for Vascular Medicine's 2010 Annual Meeting: 21st Annual Scientific Sessions, Cleveland, OH, abril de 2010). El aumento de la fuerza muscular en respuesta a impulso nervioso se ha demostrado también en voluntarios humanos sanos (véase, por ejemplo, Hansen *et al.*, "CK-2017357, a

15 Novel Activator of Fast Skeletal Muscle, Increases Isometric Force Evoked by Electrical Stimulation of the Anterior Tibialis Muscle in Healthy Male Subjects", Society for Neuroscience 40th Annual Meeting: Neuroscience 2010, noviembre de 2010). El trabajo en modelos preclínicos adicionales de la función muscular sugiere que los activadores del complejo troponina esquelético rápido también provocan un

20 aumento en la potencia y/o resistencia muscular. Estas propiedades farmacológicas sugieren que este mecanismo de acción podría tener aplicación en afecciones, por ejemplo, en las que se altera la función neuromuscular.

Se proporcionan métodos para potenciar la eficacia del músculo esquelético rápido en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar a dicho

25 paciente una cantidad eficaz de un compuesto o composición descrito y/o desvelado en la presente memoria que se une selectivamente al complejo de troponina de sarcómero o fibra muscular esquelética rápida. En algunas realizaciones, el compuesto descrito y/o desvelado en la presente memoria activa los sarcómeros o fibras musculares esqueléticas rápidas. En algunas realizaciones,

30 la administración de un compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria da como resultado un aumento en la potencia de salida del músculo esquelético rápido. En algunas realizaciones, la administración de un compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria da como resultado un aumento de la sensibilidad de los sarcómeros o fibras musculares esqueléticas rápidas al ión de calcio, en

35 comparación con sarcómeros o fibras musculares esqueléticas rápidas no tratados

con el compuesto. En algunas realizaciones, la administración de un compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria da como resultado una concentración menor de iones de calcio provocando que la miosina de músculo esquelético rápido se una a actina. En algunas realizaciones, la administración de un compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria da como resultado que la fibra muscular esquelética rápida genere fuerza en mayor medida a niveles submáximos de activación muscular.

También se proporciona un método para sensibilizar una fibra muscular esquelética rápida para producir fuerza en respuesta a una concentración inferior de ión de calcio, que comprende poner en contacto la fibra muscular esquelética rápida con un compuesto o composición descrito y/o desvelado en la presente memoria que se une selectivamente a complejos troponina en el sarcómero de músculo esquelético rápido. En algunas realizaciones, poner en contacto la fibra muscular esquelética rápida con el compuesto da como resultado la activación de la fibra muscular esquelética rápida a una concentración de ión de calcio inferior que en fibra muscular esquelética rápida no tratada. En algunas realizaciones, poner en contacto la fibra muscular esquelética rápida con el compuesto da como resultado la producción de fuerza aumentada a una concentración inferior de ión de calcio en comparación con una fibra muscular esquelética rápida no tratada.

También se proporciona un método para aumentar el tiempo hasta la fatiga del músculo esquelético rápido en un paciente que lo necesite, que comprende poner en contacto las fibras musculares esqueléticas rápidas con un compuesto o composición descrito y/o desvelado en la presente memoria que se une selectivamente a los complejos de troponina de las fibras musculares esqueléticas rápidas. En algunas realizaciones, el compuesto se une para formar complejos de ligando-troponina-ión calcio que activan las fibras musculares esqueléticas rápidas. En algunas realizaciones, la formación de los complejos y/o activación de las fibras musculares esqueléticas rápidas da como resultado un aumento de la fuerza y/o aumento del tiempo hasta la fatiga en comparación con fibras musculares esqueléticas rápidas no tratadas puestas en contacto con una concentración de ión de calcio similar.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos y/o desvelados en la presente memoria son capaces de modular la contractilidad del sarcómero esquelético rápido *in vivo* y pueden tener aplicación en enfermedad tanto humana como animal. La modulación sería deseable en varias afecciones o enfermedades,

incluyendo, pero sin limitación, 1) trastornos neuromusculares, tales como Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), Atrofia Muscular Espinal (SMA), neuropatías periféricas y miastenia grave; 2) trastornos de los músculos voluntarios, incluyendo distrofias musculares, miopatías y afecciones de debilitamiento muscular, tales como sarcopenia y síndromes de caquexia (por ejemplo, síndromes de caquexia causados por enfermedades tales como cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedad crónica de riñón/diálisis) y déficit relacionados con la rehabilitación, tales como los asociados con la recuperación de cirugía (por ejemplo, debilidad muscular post-quirúrgica), reposo en cama prolongado o rehabilitación de apoplejía; 3) trastornos del sistema nervioso central (SNC) en los que la debilidad muscular, atrofia y fatiga son síntomas prominentes, tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, apoplejía y lesión de la médula espinal; y 4) síntomas musculares que derivan de trastornos sistémicos, incluyendo enfermedad vascular periférica (PVD) o enfermedad arterial periférica (PAD) (por ejemplo, claudicación), síndrome metabólico, síndrome de fatiga crónica, obesidad y fragilidad debido al envejecimiento.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar enfermedades neuromusculares, es decir, enfermedades que afectan a cualquier parte de la unidad nervio-músculo. Las enfermedades neuromusculares incluyen, por ejemplo: 1) enfermedades de la unidad motora, que incluyen pero sin limitación esclerosis lateral amiotrófica (ALS) incluyendo las variantes de esclerosis lateral bulbar y primaria (PLS); atrofia muscular espinal de tipos 1-4; síndrome de Kennedy; síndrome post-polio; neuropatías motoras incluyendo, por ejemplo, polineuropatía de enfermedad crítica; neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción; enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y otras neuropatías sensoras y motoras hereditarias; y síndrome de Guillain-Barre, 2) trastornos de la unión neuromuscular, incluyendo miastenia grave, síndrome miasténico de Lambert-Eaton y bloqueo neuromuscular prolongado debido a drogas o toxinas; y 3) neuropatías periféricas, tales como polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, neuropatía diabética, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, lesiones nerviosas periféricas traumáticas, neuropatía de la lepra, neuropatía vasculítica, dermatomiositis/polimiositis y neuropatía de Ataxia de Friedreich.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente

memoria pueden usarse para tratar trastornos del músculo voluntario. Los trastornos de músculo voluntario incluyen 1) distrofias musculares (incluyendo, por ejemplo, distrofias musculares de Duchenne, de Becker, de cinturas, facioescapulohumeral, de cinturas, de Emery-Dreyfus, oculofaríngea y congénita); y

5 2) miopatías, tales como miopatía nemalínica, enfermedad de cuerpos centrales, miopatías congénitas, miopatías mitocondriales, miopatía aguda, miopatías inflamatorias (tales como dermatomiositis/polimiositis y miositis de cuerpos de inclusión), miopatías endocrinas (tales como las asociadas con hiper o hipotiroidismo), síndrome o enfermedad de Cushing o Addison y trastornos de la

10 glándula hipófisis, miopatías metabólicas (tales como, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, por ejemplo, enfermedad de McArdle, enfermedad de Pompe, etc), miopatía inducida por fármacos (miopatía por esteroides, fármacos antirretrovirales, estatinas,) enfermedad pulmonar restrictiva, sarcoidosis, Síndrome de Schwartz-Jampel, atrofas musculares focales y miopatías distales.

15 Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar esclerosis lateral amiotrófica (ALS). ALS es una enfermedad que generalmente surge a edad tardía (edad mayor de 50) y tiene una rápida progresión desde la debilidad de las extremidades inicial hasta parálisis y muerte. La esperanza de vida habitual después del diagnóstico es de 3-5 años. La

20 causa de la enfermedad para la mayoría de los pacientes de ALS es desconocida (denominada la forma espontánea), mientras que una pequeña proporción de pacientes tienen una forma heredada (familiar) de la enfermedad. La condición causa una muerte progresiva de las neuronas motoras a través de causas que no están claras. Las unidades motoras supervivientes intentan compensar las que

25 están muriendo intervando más fibras (denominado germinación), pero esto sólo puede corregir parcialmente la función muscular, puesto que los músculos son posteriormente más propensos a problemas de coordinación y fatiga. Con el tiempo, las neuronas motoras supervivientes mueren, dando como resultado parálisis completa del músculo afectado. La enfermedad es habitualmente letal a

30 través de la pérdida final de inervación al diafragma, dando como resultando insuficiencia respiratoria. Las opciones de tratamiento actuales para ALS son limitadas.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar atrofia muscular espinal (SMA). La SMA es un

35 trastorno genético que surge a través de la mutación de una proteína, SMN1, que

parece requerirse para la supervivencia y salud de las neuronas motoras. La enfermedad es más habitual en niños puesto que la mayoría de los pacientes sólo sobreviven hasta los 11-12 años de edad. Actualmente no existe tratamiento disponible para SMA.

- 5 Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar miastenia grave. La miastenia grave es una enfermedad neuromuscular autoinmune crónica en la que el cuerpo produce anticuerpos que bloquean, alteran o destruyen proteínas implicadas en la señalización en la unión neuromuscular, evitando de este modo que se produzca la
- 10 contracción muscular. Estas proteínas incluyen receptor nicotínico de acetilcolina (AChR) o, de forma menos frecuente, una tirosina quinasa específica de músculo (MuSK) implicada en agrupamiento de AChR (véase, por ejemplo, Drachman, N. Eng. J. of Med., 330:1797-1810, 1994). La enfermedad se caracteriza por diversos grados de debilidad de los músculos esqueléticos (voluntarios) del cuerpo. La
- 15 marca característica de la miastenia grave es debilidad muscular que aumenta durante períodos de actividad y mejora después de períodos de reposo. Aunque la miastenia grave puede afectar a cualquier músculo voluntario, ciertos músculos, tales como los que controlan el movimiento de los ojos y de los párpados, la expresión facial, masticar, hablar y tragar están con frecuencia, pero no siempre,
- 20 implicados en el trastorno. Los músculos que controlan la respiración y los movimientos de cuello y extremidades también pueden verse afectados. En la mayoría de los casos, el primer síntoma perceptible es debilidad de los músculos oculares. En otros, dificultad al tragar y habla mal articulado pueden ser las primeras señales. El grado de debilidad muscular implicada en la miastenia grave
- 25 varía en gran medida entre pacientes, variando desde una forma localizada, limitada a los músculos oculares (miastenia ocular), hasta una forma grave o generalizada en la que muchos músculos, en ocasiones incluyendo los que controlan la respiración, están afectados. Los síntomas, que pueden variar en tipo y gravedad, pueden incluir una caída de uno o ambos párpados (ptosis), visión
- 30 borrosa o doble (diplopía), debido a debilidad de los músculos que controlan los movimientos de los ojos, marcha inestable o anserina, debilidad en los brazos, manos, dedos, piernas y cuello, un cambio en la expresión facial, dificultad al tragar y disnea y dificultad en el habla (disartria). La debilidad generalizada se desarrolla en aproximadamente 85% de los pacientes.
- 35 Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente

- memoria pueden usarse para tratar sarcopenia, por ejemplo, sarcopenia asociada con el envejecimiento o enfermedad (por ejemplo, infección por VIH). La sarcopenia se caracteriza por una pérdida de masa, calidad y fuerza del músculo esquelético. Clínicamente, una disminución en la masa de tejido muscular esquelético (atrofia muscular) contribuye a fragilidad en individuos mayores. En hombres humanos, la masa muscular disminuye en un tercio entre las edades de 50 y 80. En adultos mayores, la hospitalización prolongada puede dar como resultado una atrofia de desuso adicional lo que conduce a una pérdida potencial de la capacidad para vivir de forma independiente y a una cascada de deterioro físico. Además, el proceso de envejecimiento físico afecta profundamente a la composición corporal, incluyendo reducciones significativas en la masa corporal magra y aumentos de la adiposidad central. Los cambios en la adiposidad global y distribución de grasa parecen ser factores importantes en muchas enfermedades relacionadas con la edad habituales, tales como hipertensión, intolerancia a la glucosa y diabetes, dislipidemia y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Además, es posible que el decremento asociado con la edad en masa muscular y posteriormente en fuerza y resistencia, pueda ser un determinante crítico para pérdida de función, dependencia y discapacidad. La debilidad muscular también es un factor principal que predispone a los ancianos a caídas y la morbilidad y mortalidad resultantes.
- Los compuestos y composición descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar caquexia. La caquexia es un estado asociado con frecuencia a cáncer u otras enfermedades o afecciones graves, (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, diálisis de riñón), que se caracteriza por pérdida de peso progresiva, atrofia muscular y fatiga, debido a la supresión de tejido adiposo y músculo esquelético.
- Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar distrofias musculares. La distrofia muscular puede caracterizarse por debilidad muscular progresiva, destrucción y regeneración de las fibras musculares y reemplazo final de las fibras musculares por tejido conectivo graso y fibroso.
- Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar debilidad muscular post-quirúrgica, que es una reducción en la fuerza de uno o más músculos después de un procedimiento quirúrgico. La debilidad puede generalizarse (es decir, debilidad corporal total) o localizarse en un área específica, lateral del cuerpo, extremidad o músculo.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar debilidad muscular postraumática, que es una reducción de la fuerza de uno o más músculos después de un episodio traumático (por ejemplo, lesión corporal). La debilidad puede ser generalizada (es decir, debilidad corporal total) o localizada en un área específica, lateral del cuerpo, extremidad o músculo.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar debilidad muscular y fatiga producida por enfermedad vascular periférica (PVD) o enfermedad arterial periférica (PAD). La enfermedad vascular periférica es una enfermedad o trastorno del sistema circulatorio fuera del cerebro y el corazón. La enfermedad arterial periférica (PAD), también conocida como enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), es una forma de PVD en la que existe bloqueo parcial o total de una arteria, habitualmente una que conduce a un brazo o una pierna. PVD y/o PAD puede resultar de, por ejemplo, aterosclerosis, procesos inflamatorios que conducen a estenosis, formación de émbolos/trombos o daño a vasos sanguíneos debido a enfermedad (por ejemplo, diabetes), infección o lesión. PVD y/o PAD pueden causar isquemia aguda o crónica, típicamente de las piernas. Los síntomas de PVD y/o PAD incluyen dolor, debilidad, entumecimiento o calambres en los músculos debido a reducción del flujo sanguíneo (claudicación), dolor muscular, dolor, calambres, entumecimiento o fatiga que se produce durante el ejercicio y se alivia por un corto período de reposo (claudicación intermitente), dolor durante el reposo (dolor en reposo) y pérdida de tejido biológico (gangrena). Los síntomas de PVD y/o PAD con frecuencia se producen en músculos de la pantorrilla, pero también pueden observarse síntomas en otros músculos, tales como del muslo o de la cadera. Los factores de riesgo para PVD y/o PAD incluyen edad, obesidad, estilo de vida sedentario, tabaquismo, diabetes, presión sanguínea elevada y colesterol elevado (es decir, LDL alto y/o triglicéridos altos y/o HDL bajo). Las personas que tienen enfermedad cardíaca coronaria o un historial de ataques cardíacos o apoplejías generalmente también tienen una frecuencia aumentada de aparición de PVD y/o PAD. Se ha mostrado que activadores del complejo troponina esquelético rápido reducen la fatiga muscular y/o aumentan el tiempo global hasta la fatiga en modelos *in vitro* e *in situ* de insuficiencia vascular (véase, por ejemplo, Russell *et al.*, "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Increases Skeletal Muscle Force and Reduces Muscle Fatigue in vitro and in situ", 5th Cachexia Conference, Barcelona,

España, diciembre de 2009; Hinken *et al.*, "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Reduces Muscle Fatigue in an in situ Model of Vascular Insufficiency", Society for Vascular Medicine's 2010 Annual Meeting: 21st Annual Scientific Sessions, Cleveland, OH, abril de 2010).

5 Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar síntomas de fragilidad, por ejemplo, fragilidad asociada con envejecimiento. La fragilidad se caracteriza por uno o más de pérdida de peso involuntaria, debilidad muscular, velocidad de marcha lenta, agotamiento y baja actividad física.

10 Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar debilidad muscular y/o fatiga debido a síndrome de debilitamiento, que es una afección caracterizada por pérdida de peso involuntaria asociada con fiebre crónica y diarrea. En algunos casos, los pacientes con síndrome de debilitamiento pierden un 10% del peso corporal inicial en un
15 periodo de un mes.

 Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar enfermedades y afecciones musculares causadas por anomalías estructurales y/o funcionales de tejido muscular esquelético, incluyendo distrofias musculares, distrofias musculares congénitas,
20 miopatías congénitas, miopatías distales, otras miopatías (por ejemplo, miofibrilar, cuerpos de inclusión) síndromes miotónicos, enfermedades musculares de canal iónico, hipertermias malignas, miopatías metabólicas, síndromes miastémicos congénitos, sarcopenia, atrofia muscular y caquexia.

 Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente
25 memoria también pueden usarse para tratar enfermedades y afecciones causadas por disfunción muscular que se origina de disfunción neuronal o transmisión, incluyendo esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, ataxias hereditarias, neuropatías sensoras y motoras hereditarias, paraplejias hereditarias, apoplejía, esclerosis múltiple, lesiones cerebrales con déficits motores, lesiones de
30 la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson con déficits motores, miastenia grave y síndrome de Lambert-Eaton.

 Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria también pueden usarse para tratar enfermedades y afecciones causadas por disfunción del SNC, médula espinal o músculo que se origina de desregulación
35 endocrina y/o metabólica, incluyendo claudicación secundaria a enfermedad arterial

periférica, hipotiroidismo, hiper o hipo paratiroidismo, diabetes, disfunción adrenal, disfunción de la hipófisis y desequilibrios de ácido/base.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden administrarse solos o en combinación con otras terapias y/o
5 agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden combinarse con una o más terapias para tratar ALS. Los ejemplos de terapias adecuadas incluyen riluzol, baclofen, diazepam, trihexifenidilo y
10 amitriptilina. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria se combinan con riluzol para tratar a un sujeto que padece ALS.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden combinarse con una o más terapias adicionales para tratar
15 miastenia grave. Los ejemplos de terapias adecuadas incluyen administración de agentes de anticolinesterasa (por ejemplo, neostigmina, piridostigmina), que ayudan a mejorar la transmisión neuromuscular y aumentan la fuerza muscular, administración de fármacos inmunosupresores (por ejemplo, prednisona, ciclosporina, azatioprina, mofetil micofenolato) que mejoran la fuerza muscular
20 suprimiendo la producción de anticuerpos anómalos; timectomía (es decir, la retirada quirúrgica de la glándula timo, que con frecuencia es anómala en pacientes con miastenia grave); plasmaféresis; e inmunoglobulina intravenosa.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden combinarse con una o más terapias adicionales para tratar PVD o
25 PAD (por ejemplo, claudicación). El tratamiento de PVD y PAD generalmente se dirige a aumentar el flujo sanguíneo arterial, tal como dejando de fumar, controlando la presión sanguínea, controlando la diabetes y realizando ejercicio. El tratamiento también puede incluir medicación, tal como medicinas para ayudar a mejorar la distancia de marcha (por ejemplo, cilostazol, pentoxifilina), agentes
30 antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina, ticlopidina, clopidogrel), anticoagulantes (por ejemplo, heparina, heparina de bajo peso molecular, warfarina, enoxaparina) trombolíticos, agentes antihipertensores (por ejemplo, diuréticos, inhibidores de ACE, bloqueadores de canal de calcio, bloqueadores beta, antagonistas del receptor de angiotensina II) y agentes reductores del colesterol (por ejemplo
35 estatinas). En algunos pacientes, puede ser necesaria angioplastia, implantación de

endoprótesis vascular o cirugía (por ejemplo, revascularización quirúrgica o cirugía para retirar una placa aterosclerótica).

Los agentes terapéuticos adecuados incluyen, por ejemplo, agentes anti-obesidad, agentes anti-sarcopenia, agentes anti-síndrome de debilitamiento, 5 agentes anti-fragilidad, agentes anti-caquexia, agentes anti espasmo muscular, agentes contra la debilidad muscular post-quirúrgica y post-traumática y agentes anti enfermedad neuromuscular.

Los agentes terapéuticos adicionales adecuados incluyen, por ejemplo, orlistat, sibramina, dietilpropión, fentermina, benzafetamina, fendimetrazina, 10 estrógenos, estradiol, levonorgestrel, acetato de noretindrona, valerato de estradiol, estradiol de etinilo, norgestimato, estrógenos conjugados, estrógenos esterificados, acetato de medroxiprogesterona, testosterona, factor de crecimiento derivado de insulina, hormona del crecimiento humana, riluzol, cannabidiol, prednisona, albuterol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y toxina botulínica.

15 Otros agentes terapéuticos adecuados incluyen TRH, dietilestilbestrol, teofilina, encefalinas, prostaglandinas de serie E, compuestos desvelados en la Patente de Estados Unidos N° 3.239.345 (por ejemplo, zeranol), compuestos desvelados en la Patente de Estados Unidos N° 4.036.979 (por ejemplo, sulbenox), péptidos desvelados en la Patente de Estados Unidos N° 4.411.890, secretagogos 20 de la hormona del crecimiento tales como GHRP-6, GHRP-1 (desvelados en la Patente de Estados Unidos N° 4.411.890 y las Publicaciones WO 89/07110 y WO 89/07111), GHRP-2 (desvelado en el documento WO 93/04081), NN703 (Novo Nordisk), LY444711 (Lilly), MK-677 (Merck), CP424391 (Pfizer) y B-HT920, factor de liberación de hormona del crecimiento y sus análogos, hormona del crecimiento 25 y sus análogos y somatomedinas incluyendo IGF-1 e IGF-2, agonistas alfa-adrenérgicos, tales como agonistas de clonidina o serotonina 5-HT_D, tales como sumatriptán, agentes que inhiben la somatostatina o su liberación, tales como fisostigmina, piridostigmina, hormona paratiroidea, PTH(1-34) y bisfosfonatos, tales como MK-217 (alendronato).

30 Otros agentes terapéuticos adecuados más incluyen estrógeno, testosterona, moduladores del receptor de estrógeno selectivos, tales como tamoxifeno o raloxifeno, otros moduladores del receptor de andrógenos, tales como los desvelados en Edwards, J. P. *et al.*, Bio. Med. Chem. Let., 9, 1003-1008 (1999) y Hamann, L. G. *et al.*, J. Med. Chem., 42, 210-212 (1999) y agonistas del receptor 35 de progesterona ("PRA"), tales como levonorgestrel, acetato de

medroxiprogesterona (MPA).

Otros agentes terapéuticos adecuados incluyen agentes anabólicos, tales como moduladores del receptor de andrógenos selectivos (SARM); antagonistas de la ruta del receptor de activina, tales como anticuerpos anti-miostatina o señuelos del receptor de activina solubles, incluyendo ACE-031 (Acceleron Pharmaceuticals, un antagonista del receptor de activina soluble de tipo IIB), MYO-027/PFE-3446879 (Wyeth/Pfizer, un anticuerpo inhibidor de miostatina), AMG-745 (Amgen, un peptidocuerpo inhibidor de miostatina), y un receptor de señuelo de ActRIIB (véase Zhou *et al.*, Cell, 142, 531–543, 20 de agosto, 2010); y esteroides anabólicos.

Otros agentes terapéuticos adecuados adicionales incluyen inhibidores de aP2 tales como los desvelados en el documento de Estados Unidos Patente N° 6, 548,529 antagonistas de PPAR gamma, agonistas de PPAR delta, agonistas beta 3 adrenérgicos, tales como AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer), otros agonistas de beta 3 como se desvelan en las Patentes de Estados Unidos N° 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, un inhibidor de lipasa, tal como orlistat o ATL-962 (Alizyme), un inhibidor de recaptación de serotonina (y dopamina), tal como sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axokina (Regeneron), un fármaco de receptor tiroideo beta, tal como un ligando de receptor tiroideo como se desvela en los documentos WO 97/21993, WO 99/00353 y GB98/284425 y agentes anorécticos, tales como dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol.

Otros agentes terapéuticos adecuados adicionales incluyen terapias de VIH y SIDA, tales como sulfato de indinavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, ritonavir, lamivudina, zidovudina, combinaciones de lamivudina/zidovudina, zalcitabina, didanosina, estavudina y acetato de megestrol.

Otros agentes terapéuticos adecuados adicionales incluyen agentes antiresorción, terapias de reemplazo hormonal, análogos de vitamina D, suplementos de calcio y calcio elemental, inhibidores de catepsina K, inhibidores de MMP, antagonistas del receptor de vitronectina, antagonistas de Src SH.sub.2, inhibidores de H⁺-ATPasa vacuolar, ipriflavona, fluoruro, Tibolona, pro-estanoideos, inhibidores de deshidrogenasa de hidroxiesteroideos 17-beta e inhibidores de Src quinasa.

Los agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos y composiciones divulgados y/o descritos en la presente memoria, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians

Desk Reference (PDR) o como se determinan de otro modo por un experto en la materia.

Los compuestos y composiciones desvelados y/o descritos en la presente memoria se administran a una dosificación terapéuticamente eficaz, por ejemplo, una dosificación suficiente para proporcionar tratamiento para la patología. Aunque los niveles de dosificación humanos aún deben optimizarse para las entidades químicas descritas en la presente memoria, generalmente, una dosis diaria varía de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg de peso corporal, en algunas realizaciones, de aproximadamente 0,10 a 10,0 mg/kg de peso corporal y en algunas realizaciones, de aproximadamente 0,15 a 1,0 mg/kg de peso corporal. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, en algunas realizaciones, el intervalo de dosificación sería de aproximadamente 3,5 a 7.000 mg por día, en algunas realizaciones, de aproximadamente 7,0 a 700,0 mg por día y en algunas realizaciones, de aproximadamente 10,0 a 100,0 mg por día. La cantidad de la entidad química administrada dependerá, por ejemplo, del sujeto y la patología a tratar, la gravedad de la dolencia, la manera y el programa de administración y la opinión del médico que la prescribe. Por ejemplo, un intervalo de dosificación ejemplar para administración oral es de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 700 mg por día y una dosificación de administración intravenosa ejemplar es de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 700 mg por día, dependiendo cada una de la farmacocinética del compuesto.

La administración de los compuestos y composiciones desvelados y/o descritos en la presente memoria pueden ser mediante cualquier modo aceptado de administración para agentes terapéuticos incluyendo, pero sin limitación, administración oral, sublingual, subcutánea, parenteral, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal o intraocular. En algunas realizaciones, el compuesto o composición se administra por vía oral o vía intravenosa. En algunas realizaciones, el compuesto o composición desvelado y/o descrito en la presente memoria se administra por vía oral.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables incluyen formas de dosificación sólidas, semi-sólidas, líquidas y en aerosol, tales como formas de comprimido, cápsula, polvo, líquido, suspensión, supositorio y aerosol. Los compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria también pueden administrarse en formas farmacéuticas de liberación prolongada o controlada (por

ejemplo, formas de píldora de liberación controlada/prolongada, inyección de liberación prolongada, bomba osmótica o parche transdérmico (incluyendo electrotransporte)) durante un tiempo prolongado y/o administración por pulsos a una velocidad predeterminada. En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración sencilla de una dosis precisa.

Los compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria pueden administrarse solos o en combinación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticos convencionales (por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio). Si se desea, la composición farmacéutica también puede contener cantidades menores de sustancias adyuvantes no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes de tamponamiento de pH y similares (por ejemplo, acetato sódico, citrato sódico, derivados de ciclodextrina, monolaureato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina). Generalmente, dependiendo del modo pretendido de administración, la composición farmacéutica contendrá de aproximadamente 0,005% a 95% o de aproximadamente 0,5% a 50% en peso de un compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria. Los propios métodos de preparación de tales formas de dosificación se conocen o resultarán evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

En algunas realizaciones, las composiciones tomarán la forma de una píldora o comprimido y por lo tanto la composición puede contener, junto con un compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria, uno o más de un diluyente (por ejemplo, lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) y/o un aglutinante (por ejemplo, almidón, goma arábiga, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, derivados de celulosa). Otras formas de dosificación sólida incluyen un polvo, marume, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos) encapsulados en una cápsula de gelatina.

Las composiciones farmacéuticamente administrables líquidas pueden, por ejemplo, prepararse por disolución, dispersión o suspensión etc. de un compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria y aditivos farmacéuticos opcionales en un vehículo (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol,

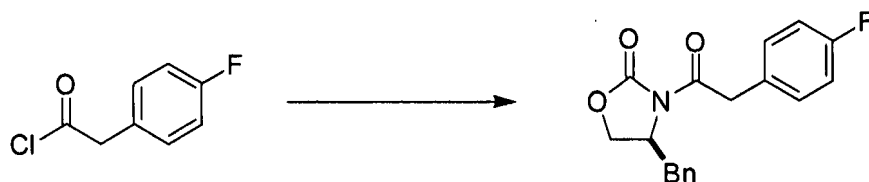
glicoles, etanol o similares) para formar una solución o suspensión. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, como soluciones o suspensiones líquidas, como emulsiones o en formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de la inyección. El porcentaje del compuesto contenido en tales composiciones parenterales depende, por ejemplo, de la naturaleza física del compuesto, la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto. Sin embargo, pueden emplearse porcentajes del principio activo de 0,01% a 10% en solución y pueden ser mayores si la composición es un sólido que se diluirá posteriormente a otra concentración. En algunas realizaciones, la composición comprenderá de aproximadamente 0,2 a 2% de un compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria en solución.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria también pueden administrarse al tracto respiratorio como un aerosol o solución para un nebulizador o como un polvo microfino para insuflación, solos o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la composición farmacéutica pueden tener diámetros de menos de 50 micrómetros o, en algunas realizaciones, menos de 10 micrómetros.

Además, las composiciones farmacéuticas pueden incluir un compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria y uno o más agentes medicinales, agentes farmacéuticos, adyuvantes y similares adicionales. Los agentes farmacéuticos y medicinales adecuados incluyen los descritos en la presente memoria.

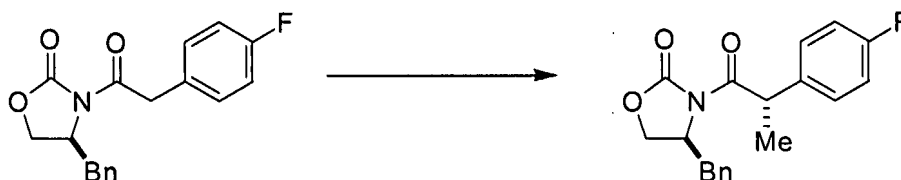
Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la invención descrita en la presente memoria. Debe entenderse que estos ejemplos no sirven de ningún modo para limitar el verdadero alcance de la presente invención, sino que se presentan para propósitos de ilustración.

Ejemplo 1: Preparación de (S)-2-(4-Fluorofenil)propan-1-amina

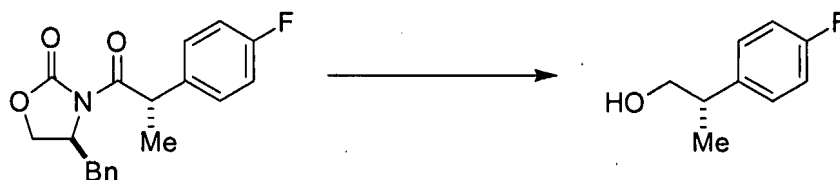


(S)-4-Bencil-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona. A una solución enfriada (-78 °C) de (S)-4-benciloxazolidin-2-ona (10 g, 58 mmol, 1,0 equiv.) en 100 ml de THF se le añadió gota a gota *n*-BuLi (40 ml, 1,6 M en hexanos, 64 mmol, 1,1

equiv.). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió gota a gota cloruro de 4-fluorofenilacetilo (10 g, 58 mmol, 1,0 equiv.). Después de agitar durante 30 minutos más, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. saturado, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La purificación con gel de sílice (EtOAc al 10-20%/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite espeso (14,7 g, 81%).

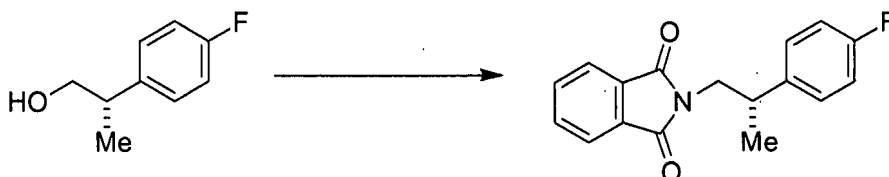


(S)-4-Bencil-3-((S)-2-(4-fluorofenil)propanoil)oxazolidin-2-ona. A una solución a temperatura ambiente de (S)-4-bencil-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (5,1 g, 16,3 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco (100 ml) se le añadió yodometano (1,0 ml, 16,2 mmol, 1,0 equiv.) mediante una jeringa. La mezcla resultante se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió gota a gota NaHMDS (8,15 ml, 2 M en THF, 16,3 mmol, 1,0 equiv.) mediante una jeringa. Después de agitar durante 15 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. saturado y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 7-20%/hexanos) proporcionó el compuesto del título (2,6 g, 49%).

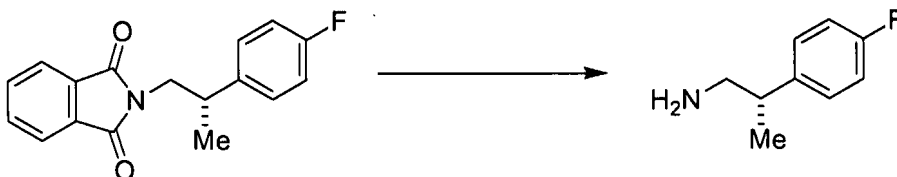


(S)-2-(4-Fluorofenil)propan-1-ol. A una solución a temperatura ambiente de (S)-4-bencil-3-((S)-2-(4-fluorofenil)propanoil)oxazolidin-2-ona (1,8 g, 5,5 mmol, 1,0 equiv.) en THF (18 ml) se le añadió una solución de NaBH_4 (1,0 g, 26,4 mmol, 4,8 equiv.) en agua (6,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición cuidadosa de ac. HCl 1 M. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó posteriormente con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-75%/Hexanos) proporcionó el compuesto del título (0,824 g, 97%).

- 74 -

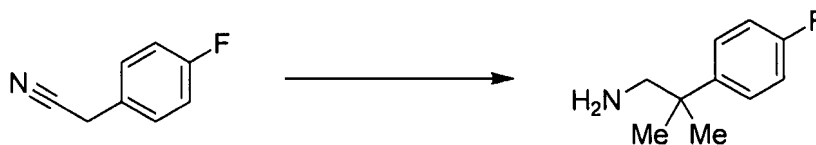


5 **(S)-2-(2-(4-Fluorofenil)propil)isoindolin-1,3-diona.** A una solución de (S)-2-(4-fluorofenil)propan-1-ol (0,82 g, 5,35 mmol, 1,0 equiv.), ftalimida (0,82 g, 5,6 mmol, 1,05 equiv.) y trifenilfosfina (2,1 g, 8,03 mmol, 1,5 equiv.) en THF seco (18 ml) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (3,6 ml, al 15% en tolueno, 8,0 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h y después se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 15 – 25%/hexanos) proporcionó el compuesto del título (0,9 g, 59%).



10 **(S)-2-(4-Fluorofenil)propan-1-amina.** A una solución a temperatura ambiente de (S)-2-(2-(4-fluorofenil)propil)isoindolin-1,3-diona (900 mg, 3,2 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (14 ml) se le añadió hidrazina hidrato (1,4 ml, 45 mmol, 14 equiv.) mediante una jeringa. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se
15 decantó del sólido en la mezcla de reacción y el sólido se lavó con más cantidad de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (491 mg, 99%), que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 2: Preparación de 2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropan-1-amina



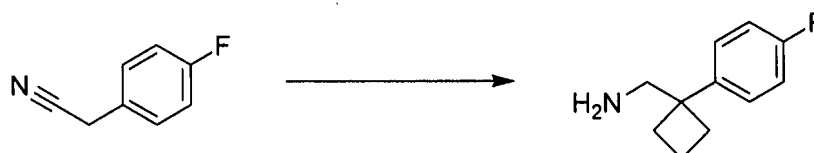
20

A una solución de 4-fluorofenilacetonitrilo (50 g, 370 mmol, 1,0 equiv.) y yodometano (70 ml, 1,1 mol, 3 equiv.) en THF (370 ml) se le añadió *t*-butóxido potásico (124 g, 1,1 mol, 3 equiv.) en forma de un sólido en porciones de tal forma que la mezcla de reacción no superó 50 °C. La mezcla de reacción se agitó durante
25 una noche y después se inactivó mediante la adición de salmuera. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-(4-fluorofenil)-2-

- 75 -

metilpropanonitrilo en forma de un aceite de color amarillo (57 g, 94%), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. A una solución del nitrilo en THF seco (800 ml) se le añadió una solución de hidruro de litio y aluminio (210 ml, 2 M en éter, 420 mmol, 1,2 equiv.). Después de la mezcla se calentó a reflujo durante una noche, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se realizó un tratamiento de Fieser y Fieser (300 μ l de agua/mmol, 1,0 ml de NaOH 3 N/mmol, 300 μ l de agua/mmol). La filtración de los sólidos resultantes proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (57 g, 92%).

Ejemplo 3: Preparación de (1-(4-Fluorofenil)ciclobutil)metanamina

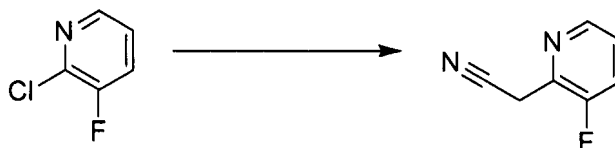


10

Una solución de 4-fluorofenilacetonitrilo (6,7 g, 75 mmol, 1,5 equiv.), 1,3-dibromopropano (10 ml, 50 mmol, 1 equiv.), KOH (10,2 g, 150 mmol, 3,0 equiv.) y bromuro de tetrabutilamonio (100 mg) en tolueno (135 ml) se calentó a 100 °C durante 3 horas. La capa orgánica se separó y se concentró a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc al 0-30%/hexanodio como resultado el producto parcialmente purificado que se purificó adicionalmente por destilación de Kugelrohr a 200 °C para proporcionar 3,76 g (22 mmol) del producto de nitrilo intermedio en forma de un aceite. El residuo se disolvió en THF seco (22 ml) y se trató con una solución de hidruro de litio y aluminio (27 ml, 2 M en éter, 55 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas seguido de un tratamiento de Fieser y Fieser (38 μ l de agua/mmol, 118 μ l de NaOH 3 N/mmol, 38 μ l de agua/mmol). La capa orgánica se concentró a sequedad para proporcionar el producto deseado (3,6 g, 40% global) en forma de un aceite de color amarillo.

20

25 Ejemplo 4: Preparación de (1-(6-Metoxipiridin-2-il)ciclobutil)metanamina



2-(3-Fluoropiridin-2-il)acetonitrilo. A una solución a 0 °C de 2-cloro-3-fluoropiridina (3,0 g, 23 mmol, 1,0 equiv.) y acetonitrilo (1,3 ml, 25 mmol, 1,1 equiv.) en tolueno (50 ml) se le añadió hexametildisilazida sódica (NaHMDS) (2,0 M en THF, 13 ml, 25 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a

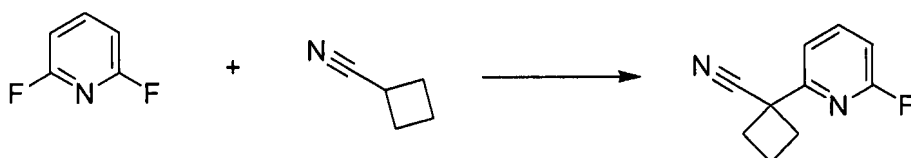
30

- 76 -

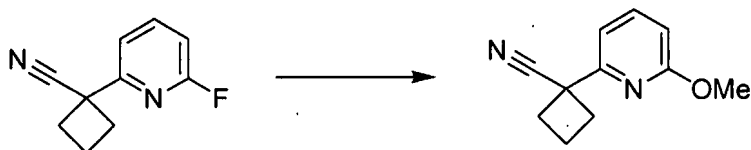
0 °C y después se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en bruto en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional.

5

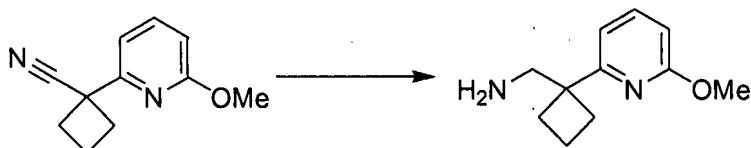
Ejemplo 5. Preparación de (1-(6-Metoxipiridin-2-il)ciclobutil)metanamina)



1-(6-Fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo. Siguiendo el mismo procedimiento que antes para 2-(3-fluoropiridin-2-il)acetonitrilo con 2,6-difluoropiridina (5,0 g, 43 mmol, 1,0 equiv.), ciclobutilcarbonitrilo (3,5 g, 43 mmol, 1,0 equiv.) y NaHMDS (2,0 M en THF, 24 ml, 47 mmol, 1,1 equiv.) en tolueno (100 ml) dieron el producto deseado (4,9 g, 64%) en forma de un aceite incoloro después de la purificación sobre gel de sílice usando EtOAc al 25%/hexanos como eluyente.



1-(6-Metoxipiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo. A metanol anhidro (6,0 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió metal sodio (~1 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 1-(6-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (1,6 g, 9,1 mmol) seguido de calentamiento a 75 °C y agitación durante 45 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar el producto deseado (1,7 g, 97%) en forma de un aceite incoloro.



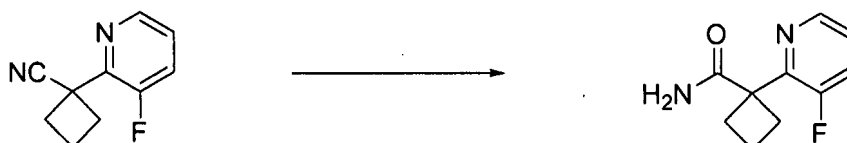
(1-(6-Metoxipiridin-2-il)ciclobutil)metanamina. A una solución agitada de 1-(6-metoxipiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (1,7 g, 8,8 mmol, 1,0 equiv.) en THF (20 ml) se le añadió una solución de hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 11 ml, 11 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas y se dejó

25

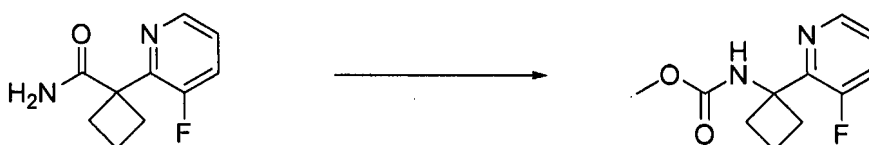
- 77 -

enfriar a temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua (0,43 ml) seguido de 0,43 ml de NaOH 3 M y después tres adiciones de 0,43 ml de agua (tratamiento de Fieser y Fieser). La mezcla resultante se filtró a través de tierra de diatomeas y se aclaró con THF. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para dar el producto deseado (1,6 g, 97%) en forma de un aceite viscoso.

Ejemplo 6: Preparación de 1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutanamina

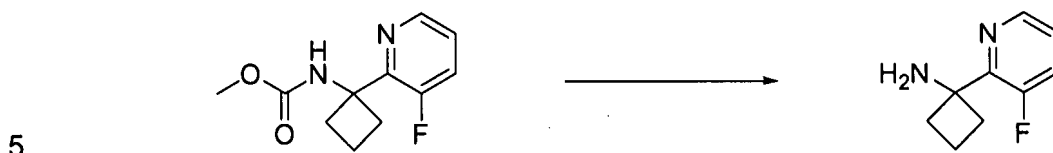


1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarboxamida. A un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía DMSO (60 ml) se le añadió 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (2,96 g, 16,8 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla se agitó hasta que se hizo homogénea. Después, se añadió carbonato potásico (7,0 g, 50,4 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de peróxido de hidrógeno al 35% (6,5 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se calentó a temperatura ambiente. En este momento, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). Después de transferir a un embudo de decantación y de agitar, la capa orgánica se separó de la capa acuosa y después se lavó con salmuera (3 x 50 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10%/hexanos) para proporcionar 1,92 g (59%) de 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarboxamida en forma de un sólido de color blanco.



1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutilcarbamato de metilo. Se disolvió 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarboxamida (1,92 g, 9,88 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (20 ml) y se añadió hidróxido potásico (1,11 g, 19,8 mmol, 2,0 equiv.). La reacción se sonicó hasta que se hizo homogénea, seguido de la adición de diacetato de yodosobenceno (4,77 g, 14,8 mmol, 1,5 equiv.). La reacción se agitó durante 20 min y después se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (125 ml). Después de transferir a un embudo de decantación y de agitar, la capa orgánica se separó de la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Después, las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un aceite en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40%/hexanos) para proporcionar 1,47 g (67%) de 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutilcarbamato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

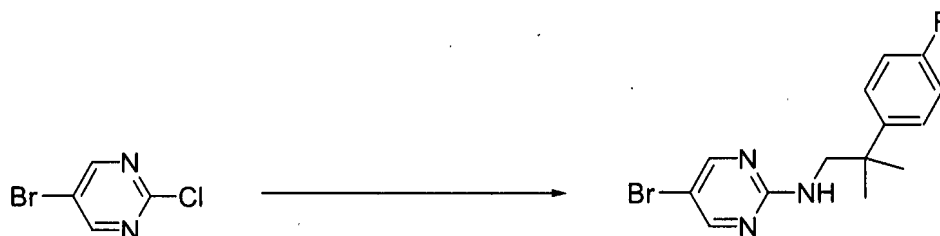


1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutanamina. A un vial de reacción para microondas de 20 ml se le añadieron 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutilcarbamato de metilo (1,47 g, 6,56 mmol, 1,0 equiv.), etanol (12 ml) y hidróxido sódico acuoso 3 N (7 ml). La mezcla de reacción se calentó en el reactor de microondas a 150 °C durante 30 min. El etanol se evaporó a presión reducida y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Después, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanamina (1,01 g, 93%) en forma de un aceite en bruto de color amarillo que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

10

15

Ejemplo 7: 5-(2-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-amina

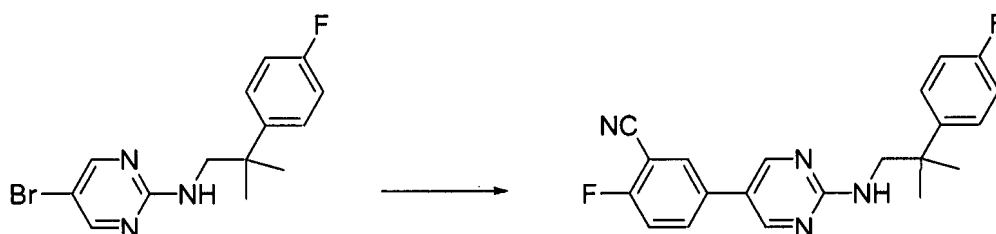


5-Bromo-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)pirimidin-2-amina. A un vial de 20 dracmas se le añadieron 2-cloro-5-bromopiridina (440 mg, 2,3 mmol, 1,1 equiv.), 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-amina (350 mg, 2,1 mmol, 1,0 equiv.), DIPEA (1,0 ml, 5,7 mmol, 2,7 equiv.) y tolueno (5 ml). El vial se calentó en un baño de aceite a 80 °C, se agitó durante 12 h, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30%/hexanos) para dar 270 mg (40%) de 5-bromo-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)pirimidin-2-amina en forma de un sólido de color blanco.

20

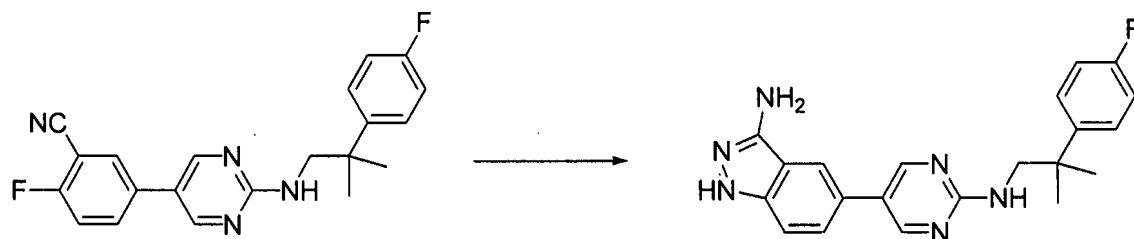
25

- 79 -



2-Fluoro-5-(2-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidin-5-il)benzonitrilo.

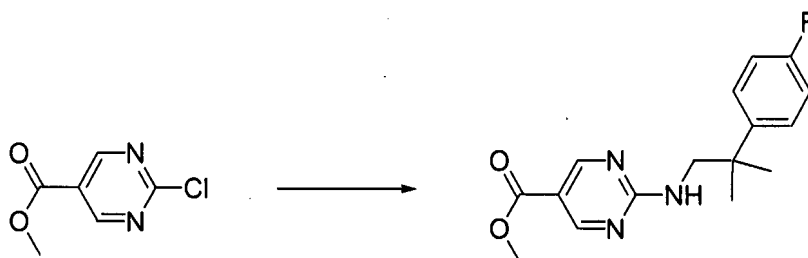
A un vial de reacción para microondas de 5 ml se le añadieron 5-bromo-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)pirimidin-2-amina (267 mg, 0,8 mmol, 1,0 equiv.), ácido 3-ciano-4-fluorofenilborónico (203 mg, 1,2 mmol, 1,5 equiv.), $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})$ (60 mg, 82 μmol , 0,1 equiv.), carbonato potásico (1,2 ml de una solución acuosa 2 N, 2,4 mmol, 3,0 equiv.) y dioxano (4 ml). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 20 min. La capa acuosa se retiró de la reacción y la capa orgánica se purificó directamente cromatografía en columna de fase inversa para dar 220 mg (73%) de 2-fluoro-5-(2-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidin-5-il)benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco.



5-(2-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-amina.

A un vial de reacción para microondas de 5 ml se le añadieron 2-fluoro-5-(2-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidin-5-il)benzonitrilo (220 mg, 0,6 mmol), hidrazina (500 μl) y propanol (5 ml). La reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante 3 h. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para dar 95 mg (42%) de 5-(2-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-amina en forma de un sólido de color blanco (m/z $[\text{M}+\text{H}] = 377,1$).

Ejemplo 8: Preparación de 2-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo

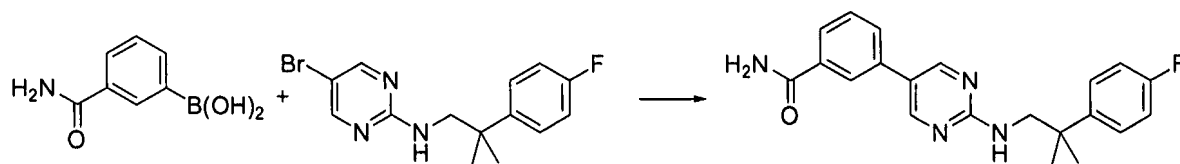


A un vial de 20 dracmas se le añadieron 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (250 mg, 1,4 mmol, 1,0 equiv.), 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-amina (468 mg, 2,8 mmol, 2,0 equiv.), DIPEA (1,0 ml, 5,6 mmol, 4,0 equiv.) y tolueno (5 ml). El vial se calentó en un baño de aceite a 60 °C y se agitó durante 20 min, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50%/hexanos) para dar 325 mg (77%) de 2-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco (m/z $[M+H] = 304,1$).

Ejemplo 9: Preparación de 3-(2-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidin-5-il)benzamida.



5-Bromo-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)pirimidin-2-amina. A una solución de 5-bromo-2-fluoropirimidina (1,0 g, 5,6 mmol, 1,0 equiv.) y 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-amina (1,05 g, 6,3 mmol, 1,1 equiv.) en isopropanol (12 ml) en un vial para microondas equipado con una barra de agitación se le añadió carbonato potásico (3,68 g, 11,2 mmol, 2,0 equiv.). El vial se equipó con una tapa de vial para microondas y se calentó a 120 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró para retirar el carbonato potásico sólido y se concentró al vacío. Después de disolver residuo de nuevo en EtOAc y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 3% - 5%/DCM) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,15 g, 65%), (m/z $[M+H] = 324,2$).



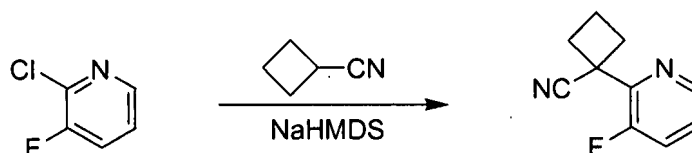
3-(2-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidin-5-il)benzamida. A un vial para microondas equipado con una barra de agitación se le añadieron 5-bromo-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)pirimidin-2-amina (75 mg, 0,23 mmol, 1,0 equiv.), ácido 3-(carboxiamino)fenilborónico (25 mg, 0,35 mmol, 1,5 equiv.) y (dppf)PdCl₂ (18 mg, 0,23 mmol, 1,0 equiv.) en forma de sólidos. El vial se equipó con un tabique de goma y se purgó con una corriente de nitrógeno durante 5 min. Se añadieron dioxano rociado con nitrógeno (1 ml) y K₂CO₃ ac. 2 N (0,5 ml) mediante una jeringa

y el tabique de goma se reemplazó rápidamente por una tapa de vial para microondas. Después de la reacción se calentó en un reactor de microondas durante 30 min a 125 °C, el análisis por LCMS indicó el consumo del bromuro de v. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó una vez con

5 NaHCO_3 ac. sat. y una vez con salmuera. Las capas acuosas combinadas se lavaron una vez con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 3% - 10%/DCM) proporcionó el

10 compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (44 mg, 52%), (m/z $[\text{M}+\text{H}] = 365,3$).

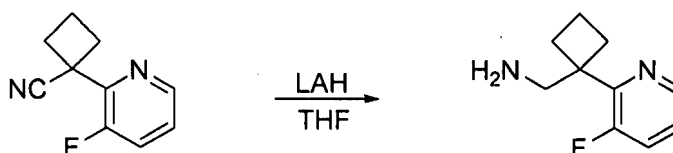
Ejemplo 10: Preparación de (1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metanamina



1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo. A una solución a 0°C de 2-cloro-3-fluoropiridina (80,0 g, 611 mmol, 1,0 equiv.) y ciclobutano carbonitrilo (49,5

15 g, 611 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (500 ml) se le añadió gota a gota hexametildisilazida sódica (2,0 M en THF, 306 ml, 612 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la reacción se interrumpió con agua (500 ml) y la capa orgánica se separó de la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x

20 300 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de salmuera (2 x 400 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron para dar un aceite en bruto de color amarillo y se cromatografiaron sobre gel de sílice (EtOAc al 2-10%/hex) para dar 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (88 g, 83%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.



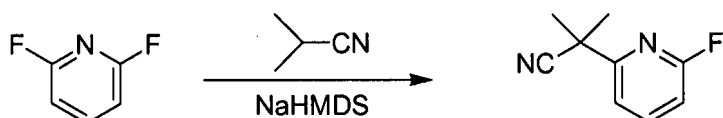
(1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metanamina. A una solución a 0°C de 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (88 g, 500 mmol, 1,0 equiv.) en THF (400 ml) se le añadió gota a gota LAH (2 M en THF, 575 ml, 1,15 mol) durante una hora. Después, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min.

30 Después de que se completara la reacción, se enfrió de nuevo a 0 °C y se

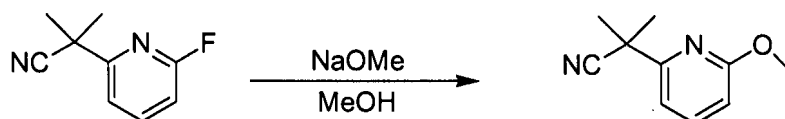
- 82 -

interrumpió lentamente con agua (43 ml), NaOH 3 N (43 ml) y agua (125 ml). La reacción interrumpida se agitó durante 30 min y después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y se secó al vacío para dar (1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metanamina (80 g, 88%) en forma de un aceite en bruto de color amarillo que se usó sin purificación.

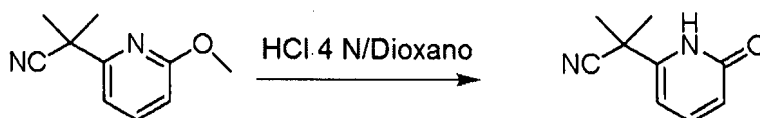
Ejemplo 11: Preparación de 2-(6-(Difluorometoxi)piridin-2-il)propan-2-amina



2-(6-Fluoropiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo. A una solución a 0°C de 2,6-difluoropiridina (69,6 g, 605 mmol, 1,0 equiv.) e isobutironitrilo (41,7 g, 610 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (500 ml) se le añadió gota a gota hexametildisilazida sódica (2,0 M en THF, 302 ml, 605 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la reacción se interrumpió con agua (500 ml) y la capa orgánica se separó de la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de salmuera (2 x 400 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron para dar un aceite en bruto de color amarillo y se cromatografiaron con gel de sílice (EtOAc al 2-10%/hex) para dar 2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (55,7 g, 56%) en forma de un aceite transparente.



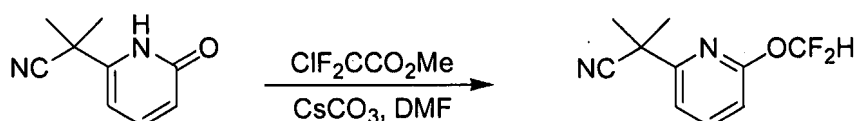
2-(6-Metoxipiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo. A una solución de 2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (10 g) en metanol (30 ml) se le añadió metóxido sódico (50 ml de una solución al 30% en metanol). Después, la reacción se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a ta, se vertió en acetato de etilo (400 ml) y se lavó con salmuera (3 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 2-(6-metoxipiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (9,8 g, 92%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.



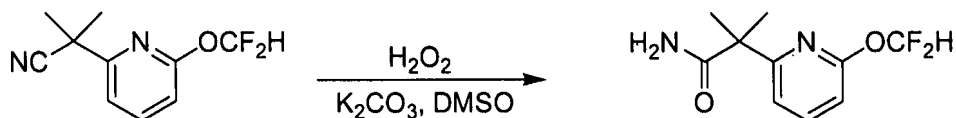
2-Metil-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanonitrilo. A un vial para microondas de 20 dracmas se le añadieron 2-(6-metoxipiridin-2-il)-2-

- 83 -

metilpropanonitrilo (7 g, 40 mmol) y HCl 4 N en dioxano (15 ml). Después, la reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 190 °C durante 30 min. Esta reacción se repitió seis veces usando el procedimiento anterior. Estas reacciones se combinaron y se filtraron. El sólido de color blanco
 5 resultante se lavó con EtOAc al 20%/hexanos y después se secó al vacío para proporcionar 2-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanonitrilo (24,7 g, 77%) en forma de un sólido de color blanco.

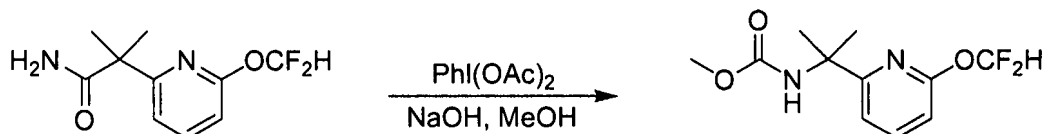


2-(6-(Difluorometoxi)piridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo. A un matraz de
 10 fondo redondo de 100 ml se le añadieron 2-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanonitrilo (8,2 g, 51 mmol, 1,0 equiv.), clorodifluoroacetato de metilo (14,9 g, 103 mmol, 2,0 equiv.), carbonato de cesio (23,3 g, 71 mmol, 1,4 equiv.) y DMF (100 ml). La reacción se calentó a 95 °C y se agitó durante 3 horas. Después, la reacción se interrumpió con agua (100 ml) y se diluyó con EtOAc (500 ml). La capa orgánica
 15 se separó de la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se cromatografiaron con gel de sílice (EtOAc al 2-5%/hex) para dar 2-(6-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (6,2 g, 57%) en forma de un aceite transparente.

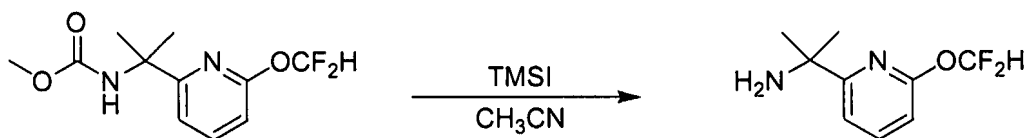


20

2-(6-(Difluorometoxi)piridin-2-il)-2-metilpropanamida. A un matraz de
 fondo redondo de 1 l se le añadieron 2-(6-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (19,2 g, 91 mmol, 1 equiv.), carbonato potásico (37,0 g, 270 mmol, 3 equiv.) y DMSO (150 ml). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió
 25 lentamente peróxido de hidrógeno al 30% (25 ml) en porciones de 2 ml durante diez minutos. Después, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después de que se consumiera el material de partida, la reacción se vertió en acetato de etilo (600 ml), se lavó con salmuera (3 x 300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 2-(6-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2-metilpropanamida (20 g,
 30 97%) en forma de un aceite transparente.

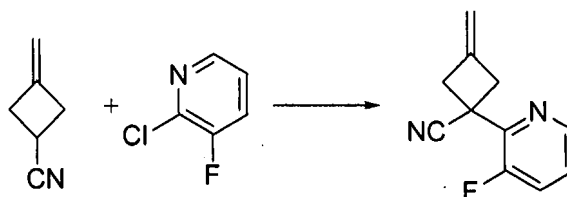


2-(6-(Difluorometoxi)piridin-2-il)propan-2-ilcarbamato de metilo. A un matraz de fondo redondo de 500 ml se le añadieron 2-(6-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2-metilpropanamida (20,0 g, 91 mmol, 1 equiv.) y metanol (150 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de hidróxido sódico (7,3 g disueltos en 150 ml de metanol, 182 mmol, 2,0 equiv.). La reacción se agitó durante 2 minutos y se añadió diacetato de yodosobenceno (40,8 g, 127 mmol, 1,4 equiv.). La reacción se agitó durante 2 horas mientras se calentaba lentamente a ta. Después, la reacción se vertió en acetato de etilo (700 ml), se lavó con una solución saturada de salmuera (2 x 400 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se cromatografió con gel de sílice (EtOAc al 10-20%/hex) para proporcionar 2-(6-(difluorometoxi)piridin-2-il)propan-2-ilcarbamato de metilo (12,4 g, 55%) en forma de un sólido de color blanco.



2-(6-(Difluorometoxi)piridin-2-il)propan-2-amina. A una solución de 2-(6-(difluorometoxi)piridin-2-il)propan-2-ilcarbamato (12,4 g, 48 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió TMSI (10 ml). La reacción se agitó 30 min y después se vertió en metanol (100 ml) y agua (5 ml). La mezcla se concentró, se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y después se lavó con NaOH 1 N (2 x 30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se cromatografió con gel de sílice (EtOAc al 50%/hex y después MeOH al 5-20%/CH₂Cl₂) para proporcionar 2-(6-(difluorometoxi)piridin-2-il)propan-2-amina (8,8 g, 92%) en forma de un aceite de color amarillo.

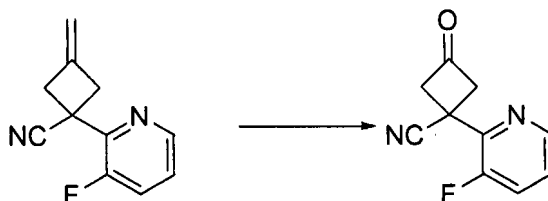
Ejemplo 12: Preparación de trans-3-Fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metanamina



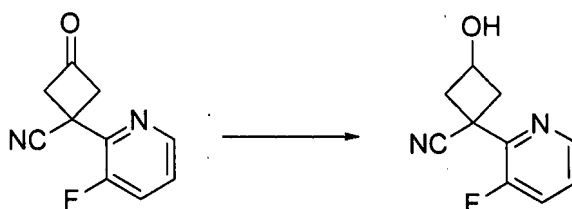
1-(3-Fluoropiridin-2-il)-3-metilenociclobutanocarbonitrilo. A una solución de 3-metilenociclobutanocarbonitrilo (150 g, 1,61 mol, 1 equiv.) y 2-cloro-3-

- 85 -

fluoropiridina (212 g, 1,61 mmol, 1 equiv.) en tolueno (1 l) se le añadió gota a gota NaHMDS (2 M en THF, 885 ml, 1,1 equiv.) a 0-10 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a ta, se agitó durante una noche y se inactivó con una solución de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat.})}$. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 500 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en bruto (272 g, 90%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 189,1.

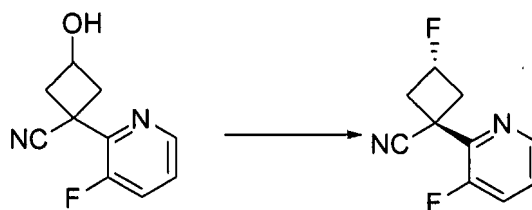


1-(3-Fluoropiridin-2-il)-3-oxociclobutanocarbonitrilo. A una mezcla de 1-(3-fluoropiridin-2-il)-3-metilenociclobutanocarbonitrilo (272 g, 1,45 mol) y $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (9,0 g, 0,044 mol) en una mezcla de DCM (1 l), acetonitrilo (1 l) y agua (1,5 l) se le añadió en porciones NaIO_4 sólido (1235 g, 5,8 mol) a 10-30 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó 1 h a 15 °C y durante una noche a ta. El precipitado sólido se retiró por filtración y se lavó con DCM (2 x 1000 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 500 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido oscuro (238 g, 86,3%). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 191,1.

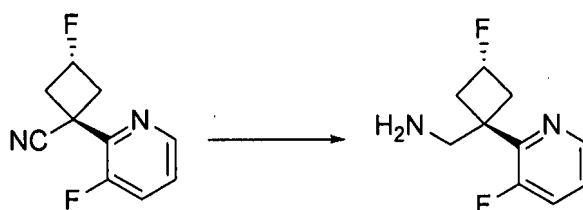


1-(3-Fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiciclobutanocarbonitrilo. A una solución de 1-(3-fluoropiridin-2-il)-3-oxociclobutanocarbonitrilo (231 g, 1,22 mol) en una mezcla de DCM (2 l) y MeOH (200 ml) se le añadió en porciones NaBH_4 a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y se inactivó con una mezcla de metanol y agua (1/1). La capa orgánica se lavó con agua (500 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 50%/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar (185,8 g, 77,5%). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 193,2.

- 86 -

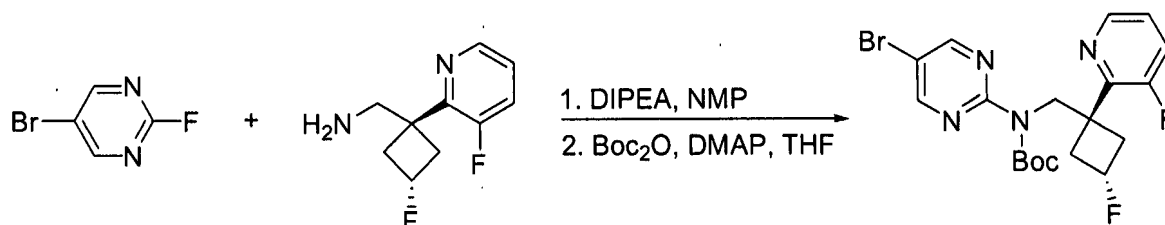


***trans*-3-Fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo** A una solución de 1-(3-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiciclobutanocarbonitrilo (185 g, 0,96 mol) en DCM (1 l) se le añadió en porciones DAST a 0-10 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se calentó a reflujo durante 6 h. La reacción se enfrió a ta y se vertió sobre una solución sat. de NaHCO₃. La mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (DCM al 100%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (116 g, 62%) en una mezcla 8:1 de *trans*:*cis*. El aceite de color pardo anterior (107 g) se disolvió en tolueno (110 ml) y hexanos (330 ml) a 70 °C. La solución se enfrió a 0 °C y se agitó a 0 °C durante una noche. El precipitado se filtró y se lavó con hexanos para proporcionar el isómero *trans* en forma de un sólido de color blanco (87,3 g, 81,6%). LRMS (M+H⁺) *m/z* 195,1.



***trans*-3-Fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutilmetanamina.** Una mezcla de *trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (71 g, 0,37 mol) y níquel Raney (~7 g) en amoníaco 7 N en metanol (700 ml) se cargó con hidrógeno (413,685 kPa (60 psi)) durante 2 días. La reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color verde claro (70 g, 97,6%). LRMS (M+H⁺) *m/z* 199,2.

Ejemplo 13: Preparación de 5-bromopirimidin-2-il((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo

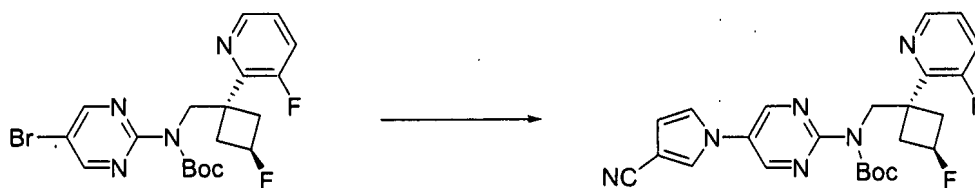


25

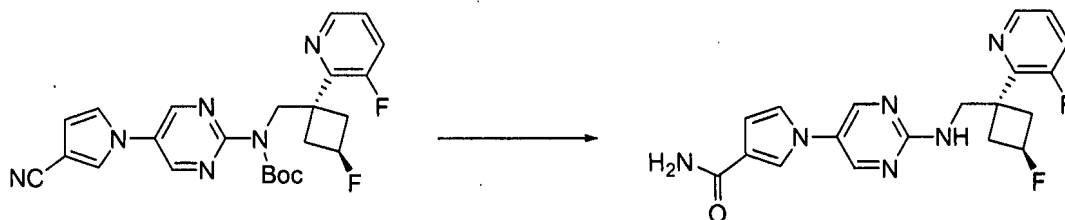
- 87 -

Una mezcla de *trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metanamina (37,6 g, 190 mmol), 5-bromo-2-fluoropirimidina (32,0 g, 181 mmol), DIPEA (71 ml, 407 mmol) y NMP (200 ml) se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (1500 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El sólido resultante se disolvió en THF (600 ml), seguido de la lenta adición de DMAP (14 g, 90 mmol) y Boc₂O (117,3 g, 542 mmol). La reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para dar 59,7 g de 5-bromopirimidin-2-il((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 14: Preparación de 1-(2-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida



5-(3-ciano-1H-pirrol-1-il)pirimidin-2-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. A una solución de *t*-butil 5-bromopirimidin-2-il((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilo)carbamato (1,0 g, 2,8 mmol) en 15 ml de tolueno (desgasificado con nitrógeno) se le añadieron yoduro de cobre (100 mg, 0,6 mmol), fosfato potásico (1,31 g, 6,2 mmol), *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (320 mg, 2,2 mmol) y 3-cianopirrol (310 mg, 3,6 mmol). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 2 h. Después, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar 1,1 g de 5-(3-ciano-1H-pirrol-1-il)pirimidin-2-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo en forma de un aceite transparente.



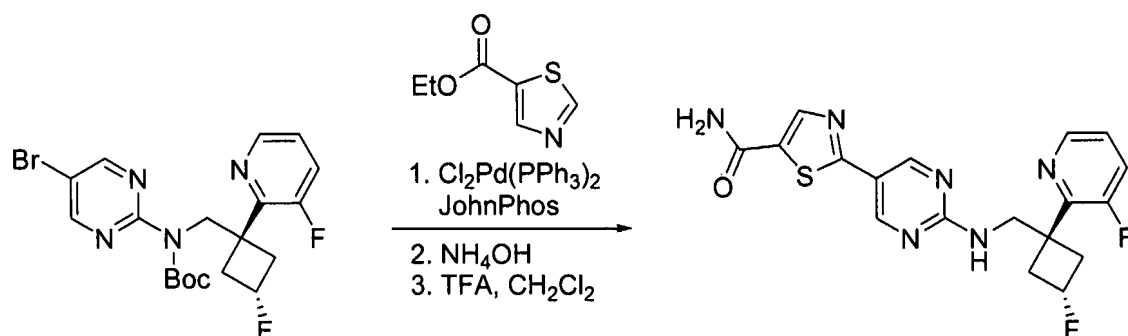
1-(2-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida. A una solución de 5-(3-ciano-1H-pirrol-1-il)pirimidin-2-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-

butilo (1,1 g, 3,1 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió carbonato potásico (1,3 g, 9,3 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (3 ml). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 90 min. La reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó tres veces con salmuera (50 ml). Después, la

5 capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 10%/CH₂Cl₂) para proporcionar 1,07 g de 1-(2-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco. Este compuesto se disolvió en TFA al 25%/CH₂Cl₂ y se agitó

10 durante 1 h. Después, la reacción se concentró, se disolvió en acetato de etilo (75 ml) y se lavó tres veces con carbonato potásico. Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se trituró con acetato de etilo al 75%/hexanos. La suspensión resultante se sonicó y se filtró para dar 500 mg de 1-(2-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (M+H = 385).

Ejemplo 15: Preparación de 2-(2-(((*trans*-3-Fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)tiazol-5-carboxamida

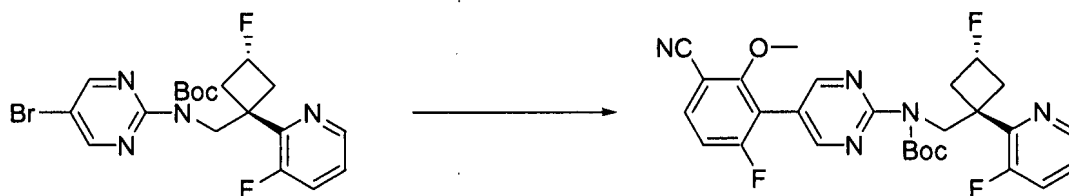


20 A un vial para microondas de 20 ml se le añadieron 5-bromopirimidin-2-il(((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (850 mg, 1,95 mmol), tiazol-5-carboxilato de etilo (459 mg, 2,92 mmol), Cl₂Pd(PPh₃)₂ (205 mg, 0,29 mmol), Johnphos (213 mg, 0,58 mmol), Cs₂CO₃ (1,9 g, 5,85 mmol) y tolueno (8 ml). La reacción se agitó y se calentó a 140 °C durante 30 min en un

25 reactor de microondas. Después, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con NaHCO₃ (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml) y después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar 191 mg de 2-(2-(*t*-butoxicarbonil(((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino)pirimidin-5-

il)tiazol-5-carboxilato de metilo. Este compuesto se disolvió posteriormente en etanol (4 ml) y se añadió hidróxido de amonio (2 ml). La reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 30 min. Después, la reacción se concentró, se disolvió en CH₂Cl₂ (30 ml), se lavó con NaHCO₃ (10 ml), se lavó con salmuera (10 ml) y después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El sólido en bruto se disolvió de nuevo en CH₂Cl₂ (5 ml) y se añadió TFA (2 ml). La reacción se agitó a ta durante 30 min, se concentró y después se purificó por cromatografía de fase inversa para producir 51 mg de 2-(2-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)tiazol-5-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (M+H = 385,1).

10 **Ejemplo 16: Preparación de 4-Fluoro-3-(2-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-2-hidroxibenzamida**



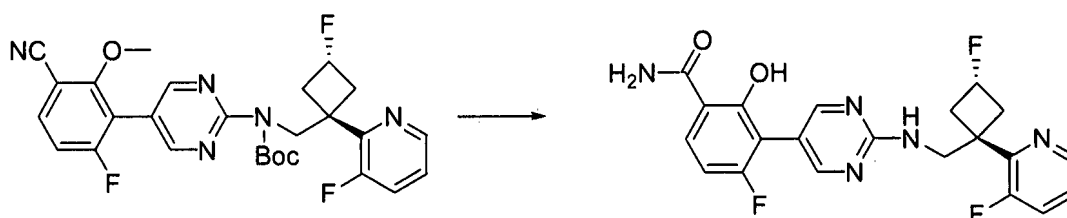
4-Fluoro-3-(2-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-2-metoxibenzonitrilo. A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadieron 5-bromopirimidin-2-il((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (5,0 g, 11,0 mmol), ácido 3-bromo-6-fluoro-2-metoxifenilborónico (2,7 g, 11,0 mmol), (dppf)PdCl₂ (0,80 g, 1,1 mmol), dioxano (25 ml desgasificados durante 10 min con nitrógeno), K₂CO₃ (3,0 g, 22 mmol) y agua (4 ml). La mezcla se calentó a 95 °C y se agitó durante una noche.

20 Después, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (200 ml), se lavó secuencialmente con NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml) y después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2,4 g (4,1 mmol) de 5-(3-bromo-6-fluoro-2-metoxifenil)-N-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)pirimidin-2-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25 A este sólido se le añadieron cianuro de cinc (0,76 g, 6,5 mmol), Pd(PPh₃)₄ (2,9 g, 2,5 mmol) y DMF (25 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h y después se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó usando cromatografía de fase inversa para proporcionar 1,1 gramos de

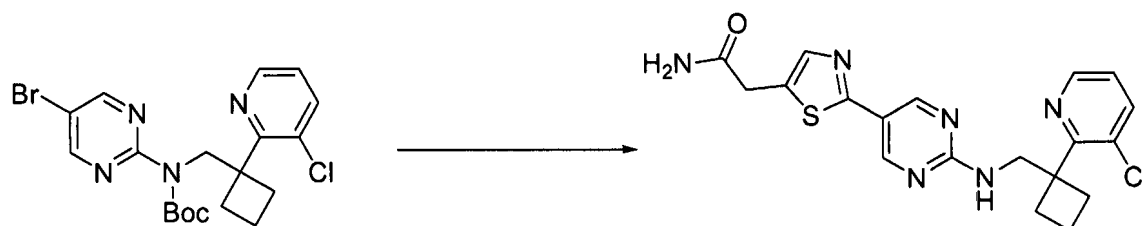
30 4-fluoro-3-(2-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-2-metoxibenzonitrilo.

- 90 -



4-Fluoro-3-(2-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-2-hidroxi-benzamida. Una mezcla de 4-fluoro-3-(2-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-2-metoxibenzonitrilo (1,0 g, 1,9 mmol), K₂CO₃ (0,8 g, 5,7 mmol) y DMSO (5 ml) se combinaron en un matraz de fondo redondo y se enfriaron a 0 °C. Se añadió gota a gota H₂O₂ (8,0 ml de una solución al 35%). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera (tres veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,55 g (1 mmol) de 4-fluoro-3-(2-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-2-metoxibenzamida un sólido de color blanco. Este compuesto se mezcló con piridina (6 ml) y Lil (1,22 g, 9 mmol) y se calentó en un reactor de microondas a 125 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar 163 mg de 4-fluoro-3-(2-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-2-hidroxi-benzamida en forma de un sólido de color blanco (M+H+430,1).

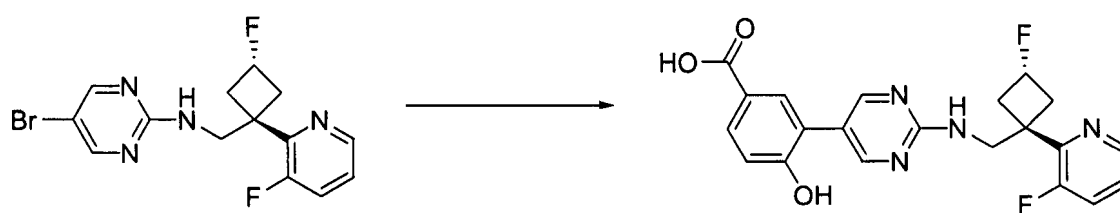
Ejemplo 17: Preparación de 2-(2-(2-((1-(3-Cloropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)tiazol-5-il)acetamida



A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron 5-bromopirimidin-2-il((1-(3-cloropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbarnato de *t*-butilo (1,0 g, 2,2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,25 g, 0,22 mmol), hexametildiestaño (0,92 ml, 2,2 mmol), LiCl (0,25 g, 5,9 mmol) y dioxano (10 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. A la solución de color pardo oscuro resultante se le añadieron 2-(2-bromotiazol-5-il)acetonitrilo (0,89 g, 4,4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,076 g, 0,066 mmol) y Cul (4,2 g, 22,2

mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. Después, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para proporcionar 222 mg de (1-(3-cloropiridin-2-il)ciclobutil)metil(5-(5-(cianometil)tiazol-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de *t*-butilo en forma de un aceite viscoso de color pardo. A este compuesto se le añadieron carbonato potásico (185 mg, 1,3 mmol) y DMSO (3 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (0,5 ml). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó tres veces con salmuera (50 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar 48 mg de 5-(5-(2-amino-2-oxoetil)tiazol-2-il)pirimidin-2-il((1-(3-cloropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo en forma de un sólido de color blanco. Este compuesto se disolvió en TFA al 25%/CH₂Cl₂ y se agitó durante 10 min. Después, la reacción se concentró, se disolvió en acetato de etilo (75 ml) y se lavó tres veces con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 39 mg de 2-(2-((1-(3-cloropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)tiazol-5-il)acetamida en forma de un sólido de color blanco (M+H = 415,1).

Ejemplo 18: Preparación de 3-(2-(((*trans*-3-Fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-4-hidroxi-N-metilbenzamida

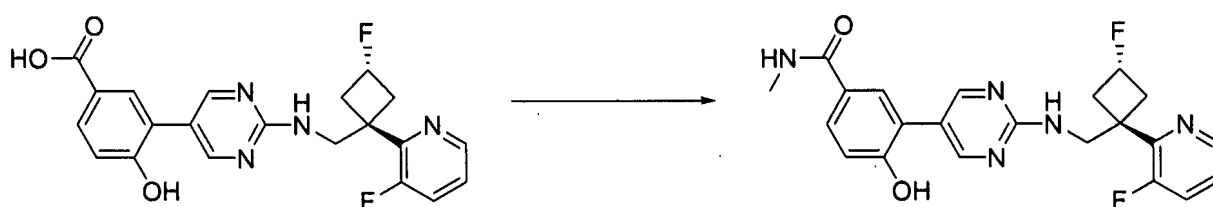


Ácido

3-(2-(((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-4-hidroxi-N-metilbenzamida

a un tubo para microondas de 20 ml se le añadieron 5-bromo-N-(((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)pirimidin-2-amina (1,2 g, 3,8 mmol), 4-hidroxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (1,1 g, 4,0 mmol), (dppf)PdCl₂ (0,25 g, 0,38 mmol), dioxano (15 ml), K₂CO₃ (1,4 g, 10,1 mmol) y agua (3 ml). La mezcla se calentó a 135 °C y se agitó durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel

de sílice (EtOAc/hex) para proporcionar 0,65 g de 3-(2-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-4-hidroxibenzoato de metilo en forma de un sólido de color castaño. Este compuesto se disolvió en metanol (7 ml) y se añadió KOH (2 ml de una solución acuosa 3 N). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 h y después se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,24 g de ácido 3-(2-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-4-hidroxibenzoico en forma de un sólido de color blanco.



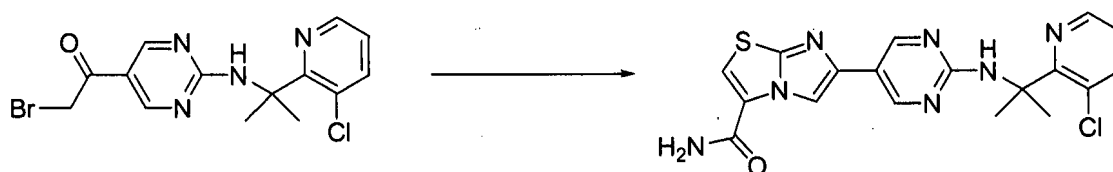
10 **3-(2-(((*trans*-3-Fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-4-hidroxi-N-metilbenzamida.** A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 3-(2-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-4-hidroxibenzoico (147 mg, 0,36 mmol), HATU (204 mg, 0,54 mmol), HOBT (72 mg, 0,54 mmol), hidrocloreto de metilamina (239 mg, 3,6 mmol), DIPEA (187 µl, 1,1 mmol) y DMF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar 93 mg de 3-(2-(((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-4-hidroxi-N-metilbenzamida en forma de un sólido de color blanco (M+H = 412,1).

20 **Ejemplo 19: Preparación de 6-(2-(2-(3-Cloropiridin-2-il)propan-2-ilamino)pirimidin-5-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxamida**



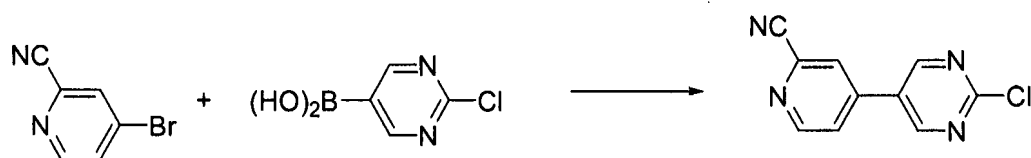
25 **2-Bromo-1-(2-(2-(3-cloropiridin-2-il)propan-2-ilamino)pirimidin-5-il)etanona.** A una solución en agitación de dioxano (50 ml, desgasificado) se le añadieron 5-bromo-N-(2-(3-cloropiridin-2-il)propan-2-il)pirimidin-2-amina (3,0 g, 12 mmol), $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (0,65 g, 1,2 mmol) y tributil(1etoxivinil)estaño (2,66 ml, 13,8 mmol). La reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 2 h. Después, la reacción se concentró, seguido de la adición de EtOAc (100 ml) y fluoruro potásico (50 ml de una solución acuosa saturada). La mezcla se agitó durante 10 min y después se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró y después se disolvió

en THF (20 ml) y agua (20 ml). Después, se añadió NBS (4,9 g, 27,6 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min a ta. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 1,5 g de 2-bromo-1-(2-(2-(3-cloropiridin-2-il)propan-2-ilamino)pirimidin-5-il)etanona en forma de un polvo de color blanco.



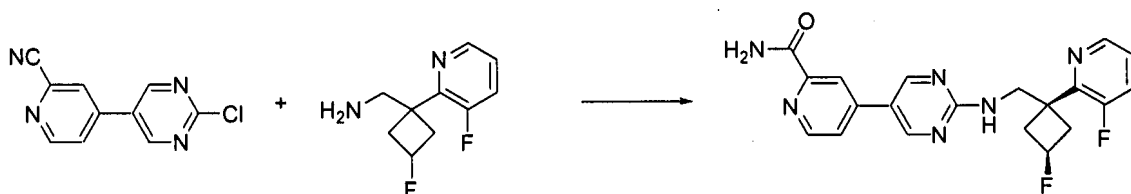
6-(2-(2-(3-Cloropiridin-2-il)propan-2-ilamino)pirimidin-5-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxamida. A un vial de 20 dracmas se le añadieron 2-bromo-1-(2-(2-(3-cloropiridin-2-il)propan-2-ilamino)pirimidin-5-il)etanona (103 mg, 0,28 mmol), 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (48 mg, 0,28 mmol) y metiletilcetona (2 ml). La mezcla se calentó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente y se agitó durante una noche. Después, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para proporcionar 33 mg de 6-(2-(2-(3-cloropiridin-2-il)propan-2-ilamino)pirimidin-5-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color castaño. Este compuesto se disolvió en metanol (1 ml) y se añadió hidróxido de amonio (3 ml). La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 135 °C y se agitó durante 15 min. La reacción se concentró, seguido de la adición de HBTU (68 mg, 179 µmol), HOBT (24 mg, 179 µmol), NH₄Cl (48 mg, 1,1 mmol), DIPEA (78 µl, 441 µmol) y NMP (2 ml). La reacción se agitó durante 2 h y después se purificó directamente por cromatografía de fase inversa para proporcionar 18 mg de 6-(2-(2-(3-cloropiridin-2-il)propan-2-ilamino)pirimidin-5-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino (M+H = 414,1).

Ejemplo 20: Preparación de 4-(2-(((*cis*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)picolinamida



4-(2-cloropirimidin-5-il)picolinonitrilo. Se combinaron 4-bromoopicolinonitrilo (11,8 g, 74,5 mmol), ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (15,0 g, 82,0 mmol), (dppf)PdCl₂ (5,5 g, 7,45 mmol), dioxano (150 ml, desgasificado con

nitrógeno) y K_2CO_3 ac. 2 N (33 ml) y se calentó en un matraz de fondo redondo a 100 °C durante una noche. La mezcla caliente se filtró a través de una capa de Celite, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se concentró y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 4-(2-cloropirimidin-5-il)picolinonitrilo en forma de un sólido de color castaño (2,1 g, 13%).



4-(2-(((*cis*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)

pirimidin-5-il)picolinamida. Se mezclaron 4-(2-cloropirimidin-5-il)picolinonitrilo (0,9 g, 4,2 mmol), (3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metanamina (1,0 g, 5,0 mmol), DIPEA (1 ml) y ACN (20 ml) y se calentaron a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó usando cromatografía de fase inversa para proporcionar 4-(2-(((*cis*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)picolinonitrilo en forma de un aceite transparente (el isómero *cis* eluye primero). Después, este compuesto se trató con DMSO (3 ml), K_2CO_3 (200 mg) y H_2O_2 (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y después se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó usando cromatografía de fase inversa para proporcionar 93 mg de 4-(2-(((*cis*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)picolinamida en forma de un sólido de color blanquecino (m/z $[M+H] = 397,2$).

Ejemplo 21: Preparación y ensayo de miofibrillas esqueléticas rápidas

Preparación de miofibrillas esqueléticas. Se prepararon miofibrillas esqueléticas de conejo basándose en el método de Herrmann *et al.* (Biochem. 32(28):7255-7263(1993). Se prepararon miofibrillas de músculos psoas de conejo obtenidos de Pel-Freez Biologicals (Arkansas) en un periodo de 2 días después de su pedido, almacenados en hielo. El músculo picado se homogeneizó en 10 volúmenes de tampón "convencional" helado (Tris 50 mM, pH 7,4, acetato potásico 0,1 M, KCl 5 mM, DTT 2 mM, PMSF 0,2 mM, leupeptina 10 μ M, pepstatina 5 μ M y azida sódica 0,5 mM) que contenía EDTA 5 mM y Tritón X-100 0,5% usando un homogeneizador Omni-Macro. Las miofibrillas se recuperaron por centrifugación a baja velocidad (3.000 rpm durante 10 minutos) y se lavaron 2 veces en el tampón que contenía

Tritón X-100 para asegurar la retirada de la membrana celular. Después de los lavados en Tritón, las miofibrillas se lavaron 3 veces en tampón "convencional" que contenía acetato de magnesio 2 mM. Se realizó un lavado final en tampón de ensayo (PIPES 12 mM, pH 6,8, KCl 60 mM, DTT 1 mM) y se llevó a sacarosa 10% para congelación ultrarrápida en nitrógeno líquido y almacenamiento a -80°C.

Activación de miofibrillas esqueléticas rápidas. Los activadores de fibras rápidas se identificaron midiendo la actividad enzimática de las preparaciones de miofibrillas musculares usando el sistema de ensayo PUMATM patentado (véase, por ejemplo, Patentes de Estados Unidos N° 6.410.254, 6.743.599, 7.202.051 y 7.378.254). Las preparaciones de miofibrillas consistieron en músculo esquelético de conejo (aproximadamente 90% de fibrillas rápidas) que se había homogeneizado de forma mecánica y lavado con un detergente (Tritón X-100) para retirar las membranas celulares. Esta preparación conservó todos los componentes sarcoméricos en una conformación nativa y la actividad enzimática aún estaba regulada por calcio. Los compuestos se ensayaron usando una suspensión de miofibrillas y un nivel de calcio suficiente para aumentar la actividad enzimática de las miofibrillas a 25% de su tasa máxima (denominada pCa25). La actividad enzimática se rastreó mediante un sistema de enzima acoplada a deshidrogenasa de lactato y piruvato quinasa. Este ensayo regenera ADP producido por miosina a ATP oxidando NADH, produciendo un cambio en la absorbancia a 340 nm. El sistema de tamponamiento fue Pipes 12 mM, MgCl₂ 2 mM, DTT 1 mM a pH 6,8 (tampón PM12). Los datos se indicaron como AC1,4, que es la concentración a la que el compuesto aumentó la actividad enzimática en 40%. Los resultados se resumen en la Tabla 2 posteriormente.

Ejemplo 22: Preparación y Ensayo de Proteínas Sarcoméricas de Músculo Esquelético

Preparación de Polvo

1. Los volúmenes se proporcionan por aproximadamente 1000 g del músculo picado.
2. Precortar y hervir estopilla durante 10 minutos en agua. Escurrir y secar.
3. Picar pechuga de pollo en una picadora de carne pre-enfriada.
4. Extraer con agitación en 2 l de KCl 0,1 M, fosfato potásico 0,15 M, pH 6,5 durante 10 minutos a 4°C. Centrifugar a 5000 rpm, 10 minutos, 4°C en JLA. Recoger el sedimento.
5. Extraer los sedimentos con agitación con 2 l de NaHCO₃ 0,05 M durante 5

minutos. Centrifugar a 5000 rpm, 10 minutos, 4°C en JLA. Recoger el sedimento. Repetir la extracción una vez más.

6. Extraer el resto filtrado, con 2 l de EDTA 1 mM, pH 7,0 durante 10 minutos con agitación.
- 5 7. Extraer con 2 l de H₂O durante 5 minutos con agitación. Centrifugar a 10.000 rpm, 15 minutos, 4°C en JLA. Recoger cuidadosamente el sedimento, parte del cual estará suelto y gelatinoso.
8. Extraer 5 veces con acetona (2 l de acetona durante 10 minutos cada una con agitación). Exprimir a través de la estopilla suavemente. Todas las extracciones de acetona se realizan a temperatura ambiente. La acetona debería pre-enfriarse a 4°C.
- 10 9. Secado: colocar el resto filtrado extendido sobre una estopilla en una bandeja de vidrio grande y dejar en una campana durante una noche. Cuando el resto está seco, colocar en una botella de plástico de boquilla ancha y almacenar a 20°C.
- 15

Preparación de Polvo Alternativa

(Véase Zot & Potter (1981) Prep. Biochem. 11(4) pág. 381-395)

1. Diseccionar los ventrículos izquierdos del músculo cardiaco. Retirar tanto del tejido pericárdico y la grasa como sea posible. Moler en una picadora de carne pre-enfriada. Pesar.
- 20 2. Preparar 5 volúmenes de tampón de extracción (véase posteriormente). Homogeneizar la carne en un mezclador, 4 veces durante 15 segundos en mezcla con 15 segundos entre ellas. Hacer esto con un volumen (peso/volumen) de tampón tomado de los 5 volúmenes ya preparados. Añadir el homogeneizado de nuevo al tampón de extracción y agitar hasta que esté bien mezclado (5 minutos).
- 25 3. Filtrar a través de una capa de estopilla en tamiz de polipropileno grande. Resuspender de nuevo en 5 volúmenes de tampón de extracción como anteriormente.
4. Repetir la Etapa 3 cuatro veces más. Al final, no resuspender en tampón de extracción sino pasar a la Etapa 5. Los sedimentos deberían ser Blanco amarillentos.
- 30 5. Resuspender en 3 volúmenes (de acuerdo con su peso original) de etanol frío 95%. Agitar durante 5 minutos y exprimir a través de la estopilla como anteriormente, repetir dos veces más.
- 35 6. Pesar el resto exprimido y después resuspender en 3 volúmenes (nuevo

peso/volumen) de dietil éter frío.

7. Repetir la Etapa 6 en un total de tres veces.

8. Dejar durante una noche en una capa sencilla en una estopilla en una bandeja de vidrio.

5 9. Cuando esté seco, recoger el polvo, pesar y almacenar en un tarro de boquilla ancha a 4°C.

TAMPÓN DE EXTRACCIÓN: KCl 50 mM, Tris 5 mM pH 8,0. Preparar como concentrado de 50 veces. Para 2 l: Tris 250 mM pH 8,0. Tris base (121,14 g/mol, 60,6 g), pH a 8,0 con HCl concentrado, después añadir KCl 2,5 M (74,55 g/mol, 372 g).

10

Preparación de Actina

1. Extraer el polvo (como se ha descrito anteriormente) con 20 ml de tampón A (véase posteriormente, añadir BME y ATP justo antes del uso en cada una de las etapas siguientes) por gramo de polvo (200 ml por 10 g). Usar un vaso de precipitados grande de 4 l para 150 g de polvo. Mezclar vigorosamente hasta disolver el polvo. Agitar a 4°C durante 30 minutos.

15

2. Separar el extracto del polvo hidratado exprimiendo a través de varias capas de estopilla. La estopilla puede pre-esterilizarse sometiéndola a microondas en humedad durante 1-2 minutos.

20

3. Re-extraer el resto con el mismo volumen de tampón A y combinar los extractos.

4. Centrifugar en rotor o rotores JLA10 durante 1 hora a 10.000 rpm (4°C). Recoger el sobrenadante a través de 2 capas de estopilla.

25

5. Añadir ATP a 0,2 mM y $MgCl_2$ a 50 mM. Agitar en placa de agitación a 4°C durante 60 minutos para permitir que la actina polimerice/forme paracristales.

6. Añadir lentamente KCl sólido a 0,6 M (45 g/l). Agitar a 4°C durante 30 minutos.

7. Centrifugar en rotor o rotores JLA10 a 10.000 rpm durante 1 hora.

30

8. Despolimerización: Aclarar rápidamente la superficie de los sedimentos con tampón A y eliminar el lavado. Ablandar los sedimentos por pre-incubación en hielo con una pequeña cantidad de tampón A en cada tubo (usar menos de la mitad del volumen de resuspensión final total en todos los tubos). Resuspender a mano primero con raspador celular y combinar los sedimentos. Lavar los tubos con tampón extra usando una pipeta de 25 ml y pipeteador mecánico, retirando con fuerza la actina de los laterales de los tubos. Homogeneizar en homogeneizador

35

dounce grande en tampón A frío en hielo. Usar 3 ml por gramo del polvo extraído originalmente.

9. Dializar frente a tampón A con 4 cambios durante un período de 48 horas.

10. Recoger la actina dializada y centrifugar en el rotor 45Ti a 40.000 rpm durante 1,5 horas (4°C).

11. Recoger el sobrenadante (G-Actina). Conservar una muestra para análisis en gel y determinación de concentración de proteínas.

12. Para polimerizar G-actina para almacenamiento, añadir KCl a 50 mM (de reserva de 3 M), $MgCl_2$ a 1 mM y NaN_3 a 0,02% (de reserva de 10%). Almacenar a 4°C. No congelar.

Tampón A: Tris/HCl 2 mM, $CaCl_2$ 0,2 mM, 2-mercaptoetanol 0,5 mM (36 μ l/l), Na_2 ATP 0,2 mM (añadido fresco) y azida de Na 0,005%; pH 8,0.

Purificación de Miosina de Músculo Esquelético.

(Véase Margossian, S.S. y Lowey, S. (1982) Methods Enzymol. 85, 55-123; y

15 Goldmann, W.H. y Geeves, M.A. (1991) Anal. Biochem. 192, 55-58)

Solución A: KCl 0,3 M, fosfato potásico 0,15 M, EDTA 0,02 M, $MgCl_2$ 0,005 M, ATP 0,001 M, pH 6,5.

Solución B: KCl 1 M, EDTA 0,025 M, fosfato potásico 0,06 M, pH 6,5.

Solución C: KCl 0,6 M, fosfato potásico 0,025 M, pH 6,5.

20 Solución D: KCl 0,6 M, fosfato potásico 0,05 M, pH 6,5.

Solución E: fosfato potásico 0,15 M, EDTA 0,01 M, pH 7,5.

Solución F: KCl 0,04 M, fosfato potásico 0,01 M, DTT 0,001 M, pH 6,5.

Solución G: KCl 3 M, fosfato potásico 0,01 M, pH 6,5.

Todos los procedimientos se llevan a cabo a 4°C.

25 1. Obtener aproximadamente 1000 g de músculo esquelético, tal como músculo esquelético de conejo.

2. Moler dos veces; extraer con 2 l de solución A durante 15 minutos en agitación; añadir 4 l de H_2O frío, filtrar a través de tamiz; diluir con H_2O frío a fuerza iónica de 0,04, (aproximadamente 10 veces); dejar reposar durante 3 horas; 30 recoger el precipitado a 7.000 rpm in rotor GSA durante 15 minutos.

3. Dispersar el sedimento en 220 ml de solución B; dializar durante una noche frente a 6 l de solución C; añadir lentamente ~400 ml de volumen igual de H_2O destilada fría; agitar durante 30 minutos; centrifugar a 10.000 rpm durante 10 minutos en rotor GSA.

35 4. Centrifugar el sobrenadante a 19.000 rpm durante 1 hora.

5. Diluir el sobrenadante a fuerza iónica de 0,04 (~8 veces); dejar que la miosina repose durante una noche; recoger aproximadamente 5-6 l de precipitado de miosina esponjoso por centrifugación a 10.000 rpm durante 10 minutos en rotor GSA.
- 5 6. Resuspender el sedimento en volumen mínimo de solución G; dializar durante una noche frente a 2 l de solución D; centrifugar a 19.000 rpm durante 2 horas, en tubos de nitrato de celulosa; perforar los tubos y separar la miosina de la grasa y el sedimento insoluble.
- 10 7. Diluir el sobrenadante a 5-10 mg/ml y dializar frente a solución E exhaustivamente, cargar en columna de DEAE-sephadex.
8. Pre-equilibrar con solución E; aplicar 500-600 g de miosina a 30 ml/h; lavar con 350 ml de solución E; eluir con gradiente lineal de KCl 0-0,5 M en solución E (2 x 1 litro); recoger fracciones de 10 ml; agrupar fracciones de miosina (KCl > 0,1 M); concentrar por diálisis durante una noche frente a solución F; centrifugar a 25.000 rpm durante 30 minutos; almacenar como anteriormente.
- 15 9. La miosina se corta después con quimiotripsina o papaína en presencia de EDTA para generar el fragmento S1 que es soluble en las condiciones de baja salinidad óptimas para actividad ATPasa (Margossian, mencionado anteriormente).

Preparación y Ensayo

- 20 La miosina se prepara por precipitación de extractos salinos de músculo psoas de conejo y se prepara una fracción soluble S1 por digestión con quimiotripsina (Margossian y Lowey, 1982).

La actina se purifica por preparación primero de un polvo de éter de músculo cardíaco (Zot HG y Potter J D. (1981) Preparative Biochemistry 11:381-395) como se ha descrito anteriormente. Posteriormente, la actina se alterna entre el estado filamentoso y soluble a través de ciclos de centrifugación y diálisis (Spudich J A y Watt S. (1971) J. Biol. Chem. 246:4866-4871).

- 30 Se extrae tropomiosina del polvo de éter y se separa de las otras proteínas basándose en precipitaciones dependientes de pH seguidas de cortes de sulfato de amonio sucesivos a 53% y 65% (Smillie LB. (1981) Methods Enzymol 85 Pt B:234-41). Las troponinas se aíslan como un complejo intacto de TnC, TnT y TnI. Se extrae polvo de éter en un tampón salino alto. Se realizan cortes de sulfato de amonio sucesivos de 30% y 45%; el precipitado se solubiliza por diálisis en un tampón de baja salinidad y después se purifica adicionalmente en una columna de DEAE Toyopearl con un gradiente de KCl de 25-350 mM. No existe ATPasa
- 35

medible en ninguno de los componentes excepto para miosina que naturalmente tiene una ATPasa basal muy baja en ausencia de actina.

- 5 Antes de la exploración, la actina, tropomiosina y el complejo de troponina se mezclan juntos a la relación deseada (por ejemplo, 7:1:1) para conseguir la máxima regulación de calcio en el filamento de actina. La exploración se realiza a una concentración que proporciona 25% de activación. Esta concentración de calcio está en el intervalo fisiológico durante la contracción muscular.

- 10 Para medir la generación de ADP durante la reacción, se añade un sistema de enzima acoplada a NADH/lactato deshidrogenasa/piruvato quinasa (PK/LDH) a la actina. La miosina se mantiene de forma separada y se añade a los filamentos finos regulados para iniciar la reacción. La oxidación de NADH se controla en tiempo real, de modo que se obtienen curvas cinéticas. Los compuestos se disuelven en DMSO y se aplican por puntos en los fondos de placas de 384 pocillos a concentración final de 10 a 40 $\mu\text{g/ml}$.

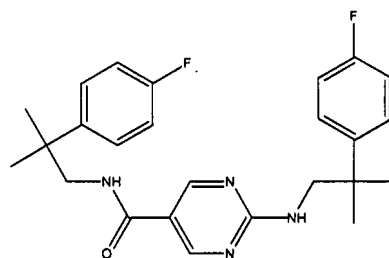
- 15 Usando procedimientos similares a los descritos en la presente memoria, utilizando reactivos e intermedios disponibles en el mercado (por ejemplo, Sigma-Aldrich) o fácilmente sintetizados por un experto en la materia, los compuestos de la Tabla 2 se sintetizaron, caracterizaron y ensayaron. Se determinaron los valores de AC_{1,4} de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21 y la mediana
20 indicada de los valores de AC_{1,4} son los siguientes: A = < 1 μM ; B = 1-10 μM ; C = 10-20 μM ; D = >20 μM .

Tabla 2

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media AC1.4
4-(2-([2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il)benzamida		365,3	B
3-(2-([2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il)benzamida		365,3	A
5-(2-([2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il)piridin-3-carbonitrilo		348,3	B
5-(2-([2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il)piridin-3-carboxamida		366,3	B
3-(2-aminopirimidin-5-il)benzamida		215,3	D
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]-5,6,7,8-tetrahidropiridino[4,3-d]pirimidin-2-ilamina		301,0	D
2-([2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-carboxilato de metilo		304,1	D

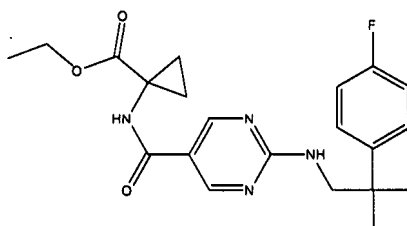
- 102 -

N-[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil](2-[[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino]pirimidin-5-il)carboxamida



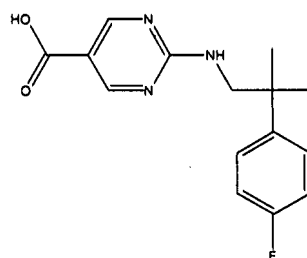
439,1 D

1-[(2-[[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino]pirimidin-5-il)carbonilamino]ciclopropanocarboxilato de etilo



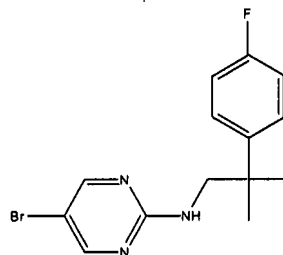
401,1 D

ácido 2-[[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino]pirimidin-5-carboxílico



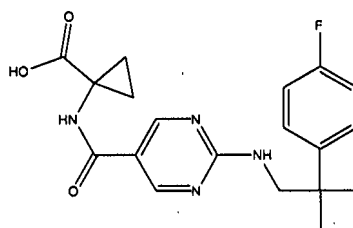
289,0 D

(5-bromopirimidin-2-il)[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina



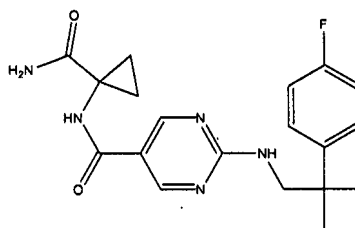
324,0 D

ácido 1-[(2-[[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino]pirimidin-5-il)carbonilamino]ciclopropanocarboxílico



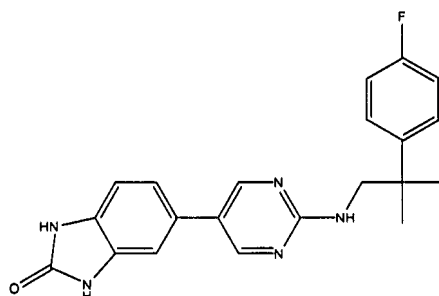
373,1 D

1-[(2-[[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino]pirimidin-5-il)carbonilamino]ciclopropanocarboxamida



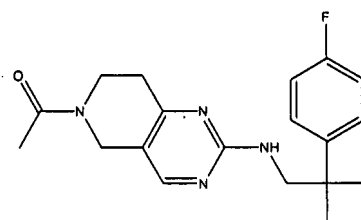
373,1 D

5-(2-([2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il)-3-hidrobenzoimidazol-2-ona



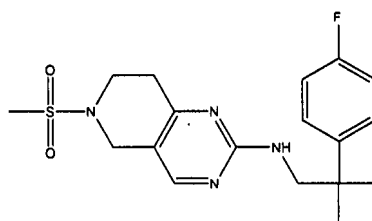
378,1 B

6-acetil-2-([2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)-5,6,7,8-tetrahidropiridino[4,3-d]pirimidina



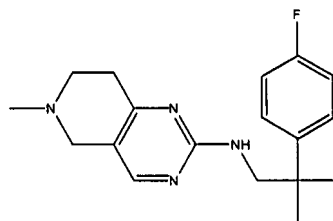
343,0 D

2-([2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropiridino[4,3-d]pirimidina



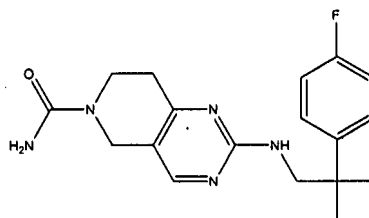
379,0 B

[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil](6-metil(5,6,7,8-tetrahidropiridino[4,3-d]pirimidin-2-il))amina



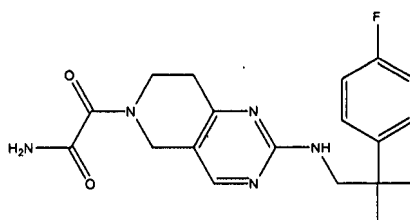
315,0 D

2-([2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)-5,6,7,8-tetrahidropiridino[4,3-d]pirimidin-6-carboxamida



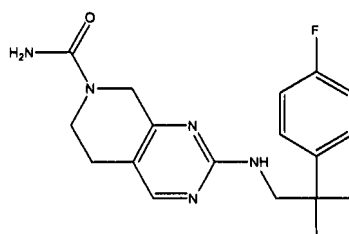
301,0 D

2-(2-([2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)(5,6,7,8-tetrahidropiridino[4,3-d]pirimidin-6-il))-2-oxoacetamida



372,0 D

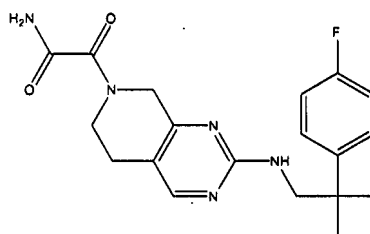
2-([2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)-5,6,7,8-tetrahidropiridino[3,4-d]pirimidin-7-carboxamida



344,0 D

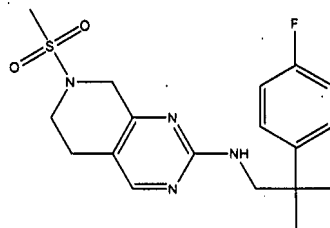
- 104 -

2-(2-((2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)amino)(5,6,7,8-tetrahidropiridino[3,4-d]pirimidin-7-il))-2-oxoacetamida



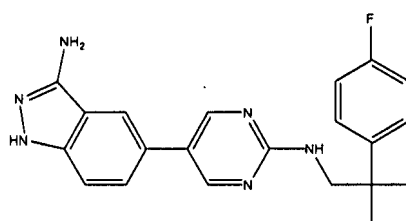
372,0 D

2-((2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)amino)-7-(metilsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidropiridino[3,4-d]pirimidina



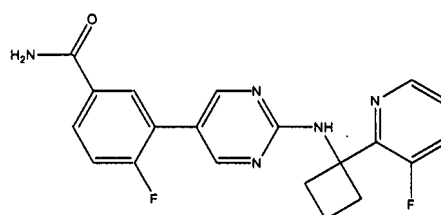
379,0 C

[5-(3-amino(1H-indazol-5-il))pirimidin-2-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina



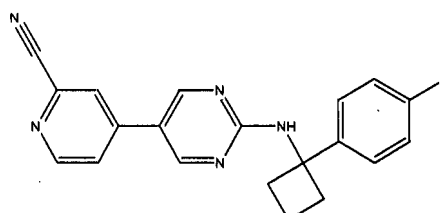
377,1 A

4-fluoro-3-(2-(((3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)amino)pirimidin-5-il)benzamida



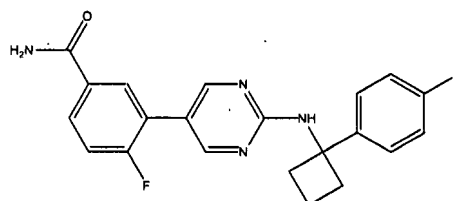
382,1 A

4-(2-(((4-fluorofenil)ciclobutil)amino)pirimidin-5-il)piridin-2-carbonitrilo



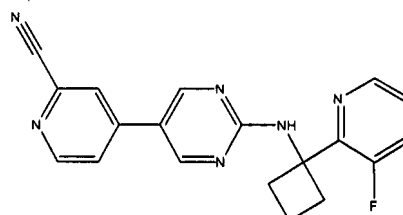
346,1 C

4-fluoro-3-(2-(((4-fluorofenil)ciclobutil)amino)pirimidin-5-il)benzamida



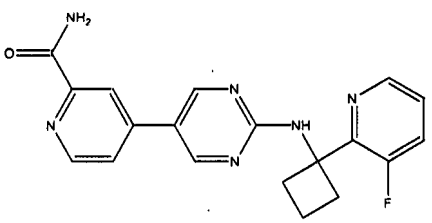
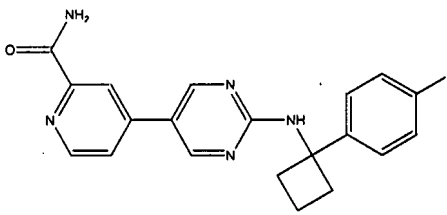
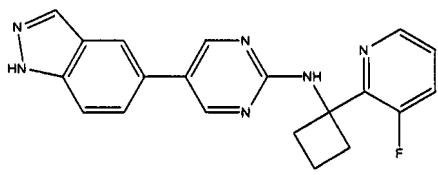
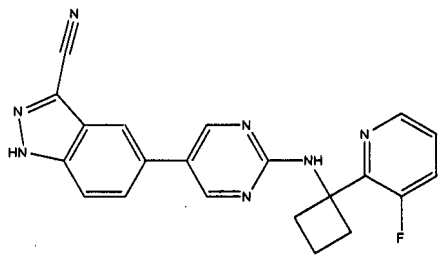
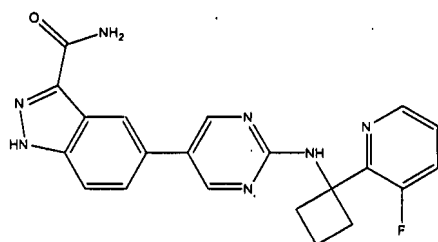
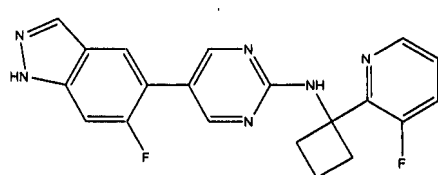
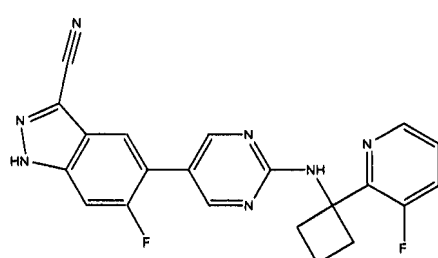
381,1 A

4-(2-(((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)amino)pirimidin-5-il)piridin-2-carbonitrilo



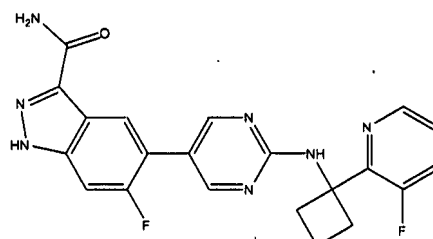
347,1 D

- 105 -

4-(2-(((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)amino)pirimidin-5-il)piridin-2-carboxamida		365,1	B
4-(2-(((4-fluorofenil)ciclobutil)amino)pirimidin-5-il)piridin-2-carboxamida		364,1	B
(5-(1H-indazol-5-il)pirimidin-2-il)((3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)amina		361,1	B
5-(2-(((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)amino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carbonitrilo		386,1	B
5-(2-(((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)amino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida		404,1	A
[5-(6-fluoro(1H-indazol-5-il))pirimidin-2-il][(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)amina		379,1	B
6-fluoro-5-(2-(((3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)amino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carbonitrilo		404,1	B

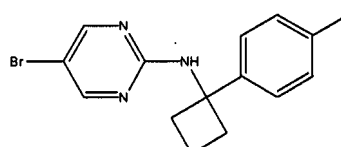
- 106 -

6-fluoro-5-(2-(((3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida



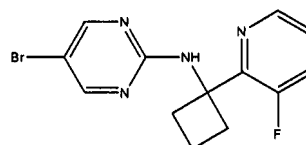
422,1 A

(5-bromopirimidin-2-il)((4-fluorofenil)ciclobutil]amina



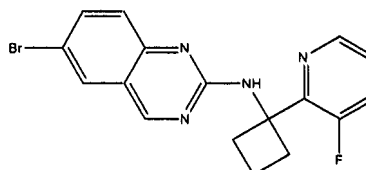
322,0 D

(5-bromopirimidin-2-il)((3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amina



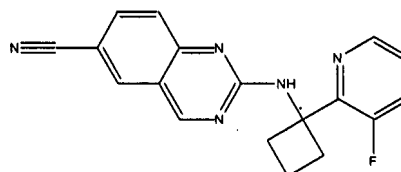
323,0 D

(6-bromoquinazolin-2-il)((3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amina



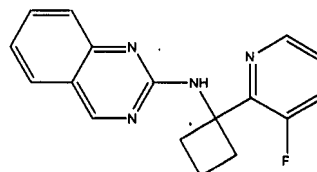
373,0 D

2-(((3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amino)quinazolina-6-carbonitrilo



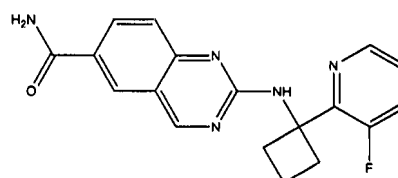
320,1 D

((3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]quinazolin-2-ilamina



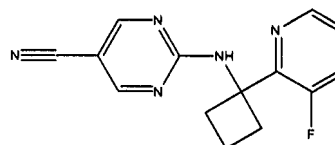
295,1 D

2-(((3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amino)quinazolina-6-carboxamida



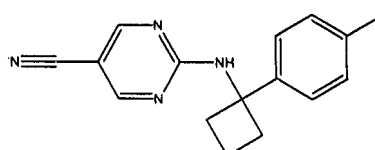
338,1 D

2-(((3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amino)pirimidin-5-carbonitrilo



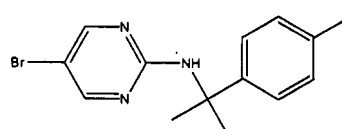
270,1 D

2-(((4-fluorofenil)ciclobutil]amino)pirimidin-5-carbonitrilo



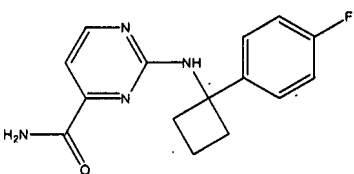
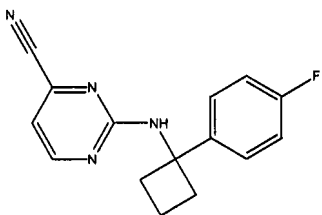
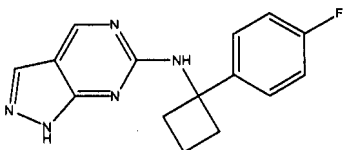
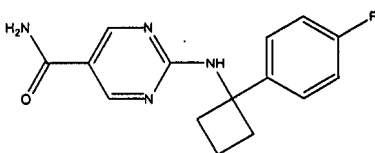
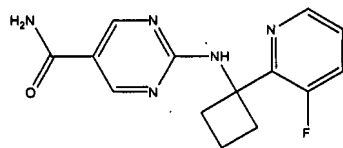
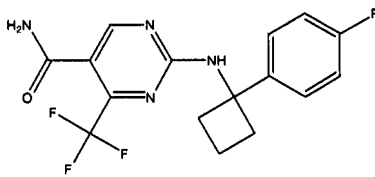
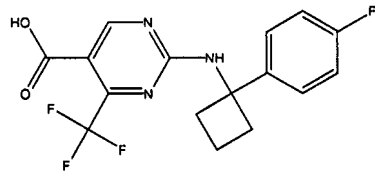
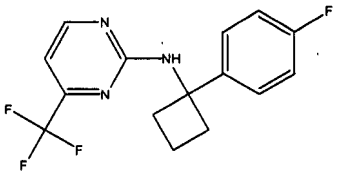
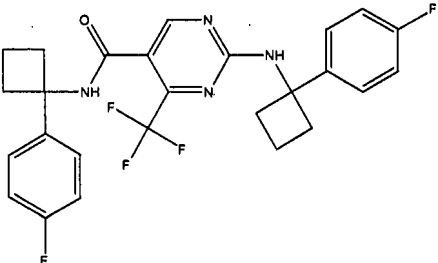
269,1 C

(5-bromopirimidin-2-il)[1-(4-fluorofenil)-isopropil]amina



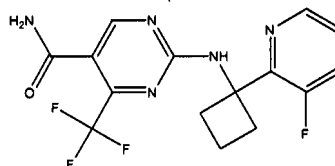
310,0 C

- 107 -

2-[[[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino}pirimidin-4-carboxamida		287,1	C
2-[[[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino}pirimidin-4-carbonitrilo		269,1	D
[(4-fluorofenil)ciclobutil]pirazolo[5,4-d]pirimidin-6-ilamina		284,1	D
2-[[[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino}pirimidin-5-carboxamida		287,1	D
2-[[[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]amino}pirimidin-5-carboxamida		288,1	D
2-[[[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino}-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida		355,1	B
ácido 2-[[[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino}-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico		356,1	D
[(4-fluorofenil)ciclobutil][4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amina		312,1	C
N-[[[(4-fluorofenil)ciclobutil](2-[[[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino}-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il]carboxamida		503,1	D

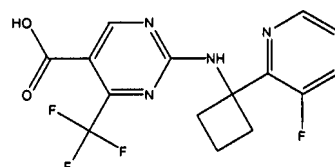
- 108 -

2-(((3-fluoro(2-piridil))ciclobutil)amino)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida



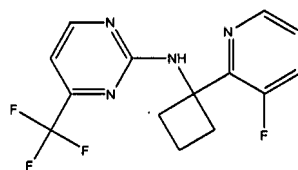
356,1 D

ácido 2-(((3-fluoro(2-piridil))ciclobutil)amino)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico



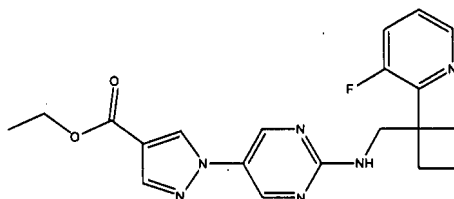
357,1 D

(((3-fluoro(2-piridil))ciclobutil)[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amina



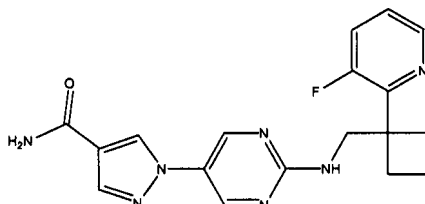
313,1 D

1-[2-(((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il]pirazol-4-carboxilato de etilo



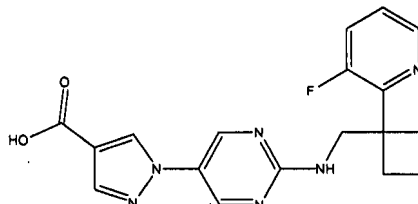
397,3 D

1-[2-(((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il]pirazol-4-carboxamida



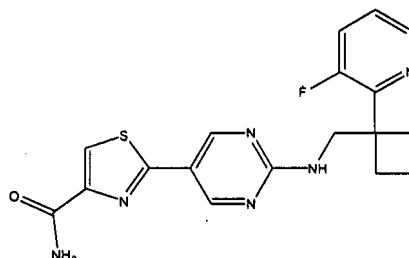
368,3 B

ácido 1-[2-(((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il]pirazol-4-carboxílico



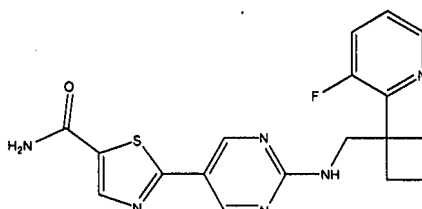
369,2 D

2-[2-(((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida



385,1 B

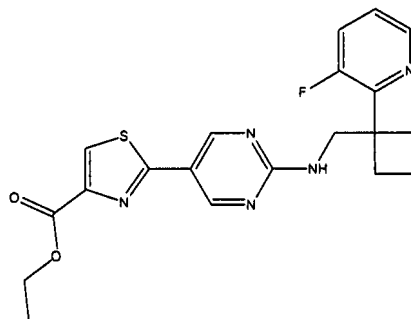
2-[2-(((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



385,1 A

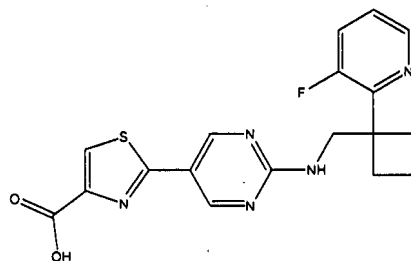
- 109 -

2-[2-(((3-fluoro-2-
piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il]-
1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo



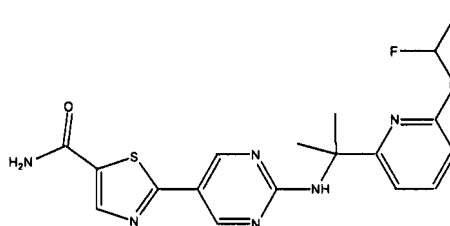
414,2 D

ácido 2-[2-(((3-fluoro-2-
piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il]-
1,3-tiazol-4-carboxílico



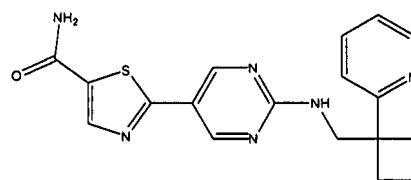
386,2 C

2-[2-({1-[6-(difluorometoxi)(2-piridil)]-
isopropil}amino)pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-
carboxamida



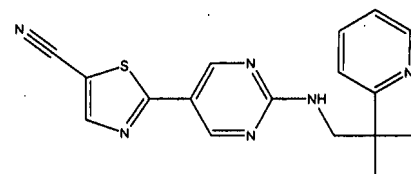
407,2 A

2-(2-(((2-
piridilciclobutil)metil)amino)pirimidin-5-il)-
1,3-tiazol-5-carboxamida



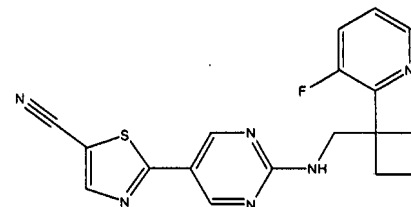
367,2 B

2-(2-(((2-
piridilciclobutil)metil)amino)pirimidin-5-il)-
1,3-tiazol-5-carbonitrilo



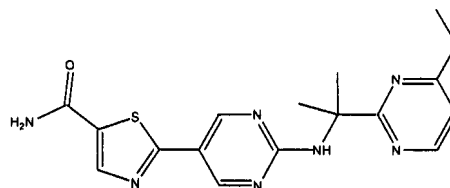
349,2 D

2-[2-(((3-fluoro-2-
piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il]-
1,3-tiazol-5-carbonitrilo



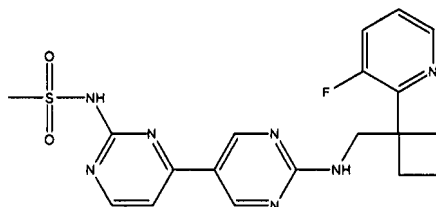
367,2 C

2-(2-([1-(4-metoxipirimidin-2-il)-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-
carboxamida



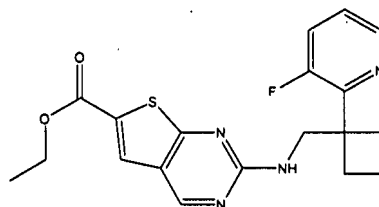
372,1 D

{4-[6-{{{(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino}piridazin-3-il]pirimidin-2-il}(metilsulfonyl)amina



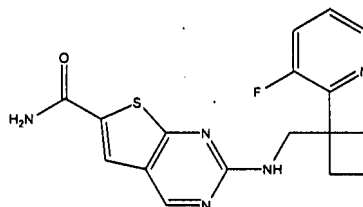
430,3 D

2-{{{(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino}tiofeno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



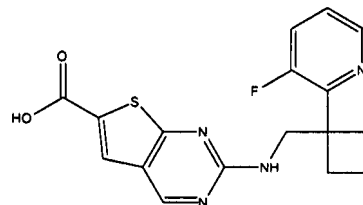
387,1 D

2-{{{(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino}tiofeno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



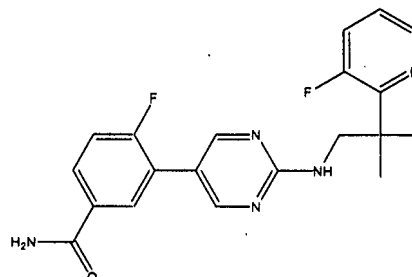
358,1 C

ácido 2-{{{(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino}tiofeno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



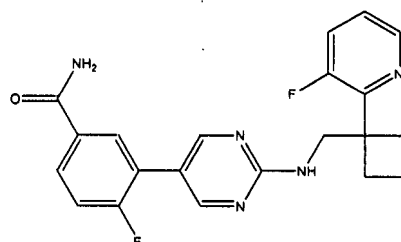
358,1 D

4-fluoro-3-(2-{{{(3-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amino}pirimidin-5-il})benzamida



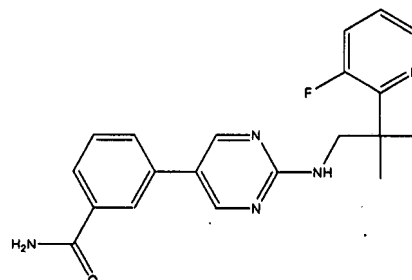
384,1 B

4-fluoro-3-[2-{{{(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino}pirimidin-5-il]benzamida



396,1 A

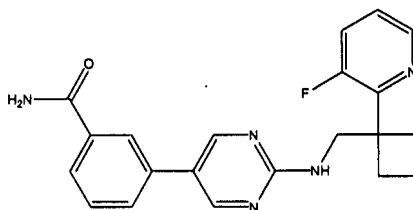
3-(2-{{{(3-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amino}pirimidin-5-il})benzamida



366,1 B

- 111 -

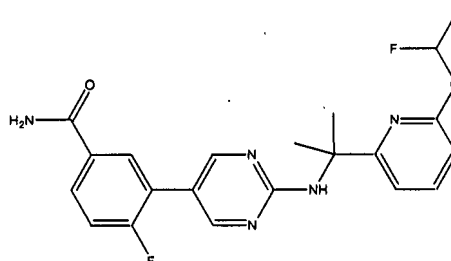
3-[2-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]benzamida



378,2

A

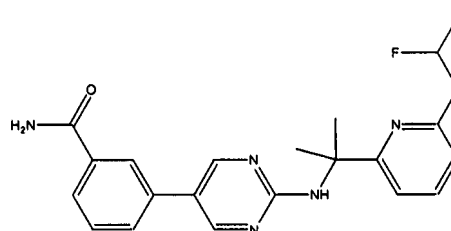
3-[2-({1-[6-(difluorometoxi)(2-piridil)]-isopropil}amino)pirimidin-5-il]-4-fluorobenzamida



418,2

A

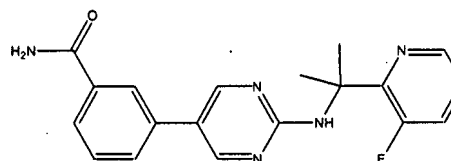
3-[2-({1-[6-(difluorometoxi)(2-piridil)]-isopropil}amino)pirimidin-5-il]benzamida



400,3

A

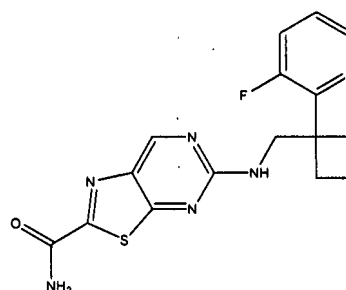
3-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)benzamida



352,3

B

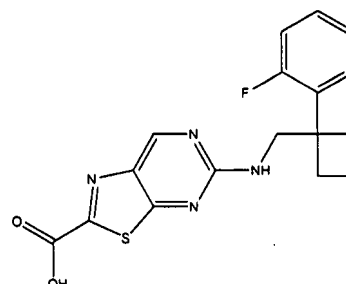
5-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)-1,3-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxamida



359,1

C

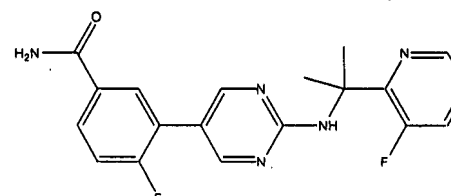
ácido 5-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)-1,3-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-carboxílico



360,1

D

4-fluoro-3-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)benzamida

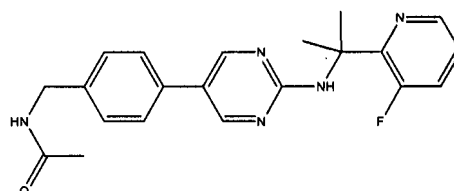


370,1

B

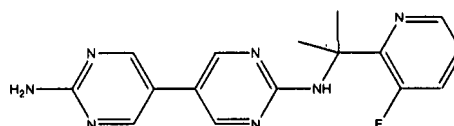
- 112 -

N-([4-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)fenil]metil]acetamida



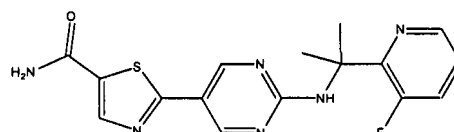
380,2 D

[5-(2-aminopirimidin-5-il)pirimidin-2-il][1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amina



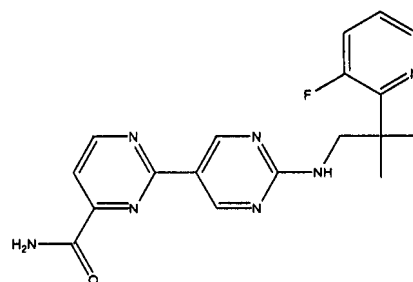
326,1 D

2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



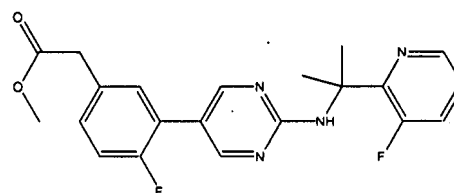
359,1 D

2-(2-([2-(3-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il)pirimidin-4-carboxamida



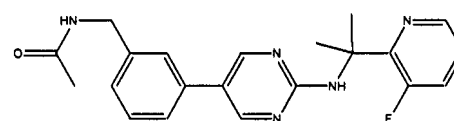
368,2 C

2-[4-fluoro-3-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)fenil]acetato de metilo



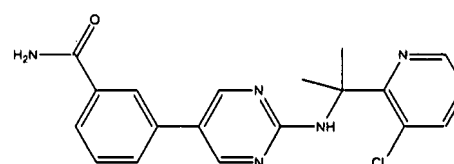
399,1 C

N-([3-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)fenil]metil]acetamida



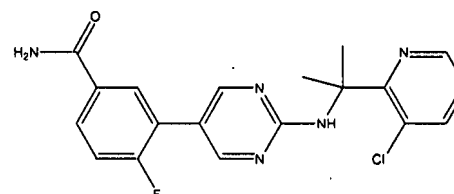
380,1 C

3-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)benzamida



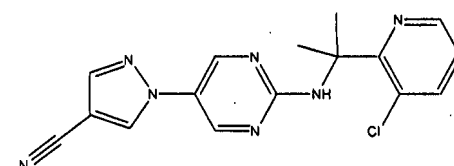
368,1 A

3-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-4-fluorobenzamida



386,1 A

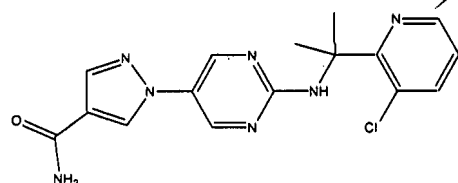
1-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazol-4-carbonitrilo



340,1 D

- 113 -

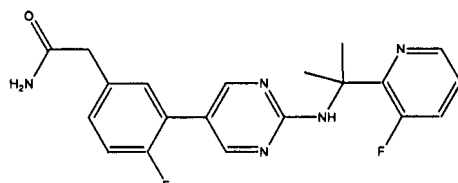
1-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazol-4-
carboxamida



358,1

B

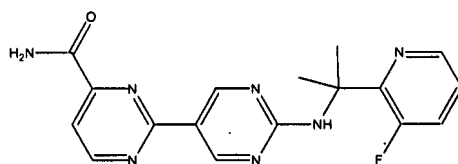
2-[4-fluoro-3-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-
il)fenil]acetamida



384,1

B

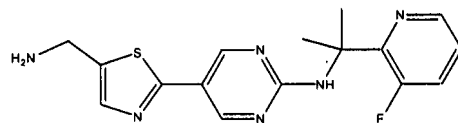
2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirimidin-4-
carboxamida



354,1

D

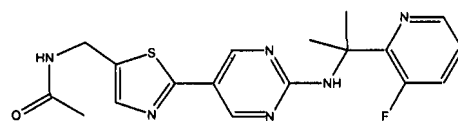
{5-[5-(aminometil)(1,3-tiazol-2-il)]pirimidin-
2-il}[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amina



345,2

D

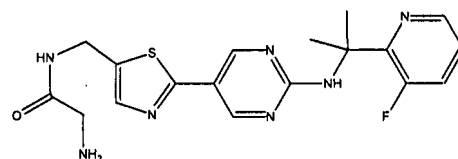
N-([2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-
il]metil]acetamida



387,1

D

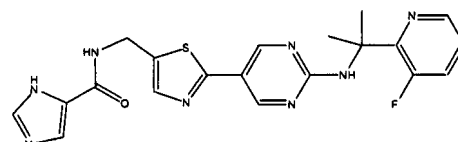
2-amino-N-([2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-5-
il)]metil]acetamida



402,2

D

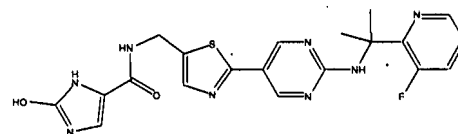
N-([2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-5-
il)]metil]imidazol-5-ilcarboxamida



439,1

D

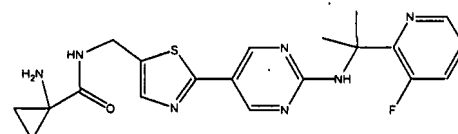
N-([2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-5-
il)]metil](2-idroxiimidazol-5-
il)carboxamida



455,1

C

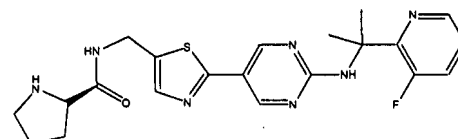
(aminociclopropil)-N-([2-(2-([1-(3-fluoro(2-
piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)(1,3-
tiazol-5-il)]metil]carboxamida



428,1

D

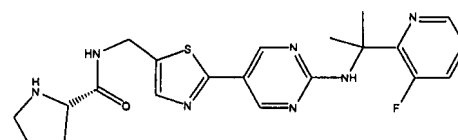
((2R)pirrolidin-2-il)-N-([2-(2-([1-(3-fluoro(2-
piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)(1,3-
tiazol-5-il)]metil]carboxamida



442,2

D

((2S)pirrolidin-2-il)-N-([2-(2-([1-(3-fluoro(2-
piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)(1,3-
tiazol-5-il)]metil]carboxamida

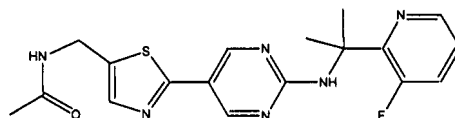


442,2

C

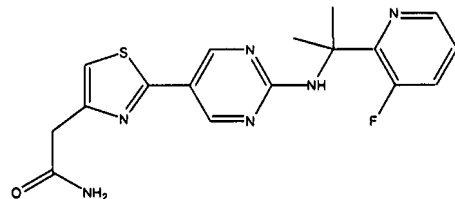
- 114 -

N-([2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il]metil)acetamida



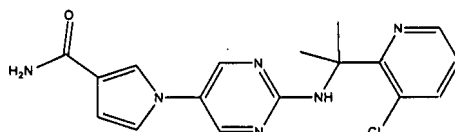
387,3 D

2-[2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il]acetamida



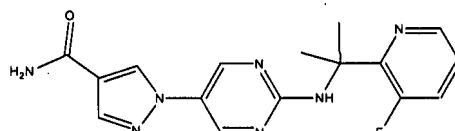
373,3 D

1-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirrol-3-carboxamida



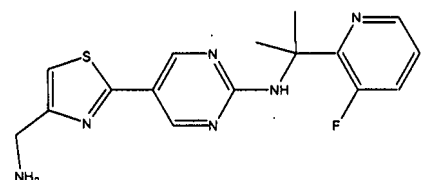
357,1 B

1-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazol-4-carboxamida



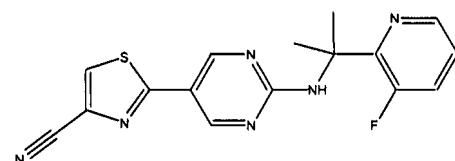
342,2 D

{5-[4-(aminometil)(1,3-tiazol-2-il)]pirimidin-2-il}[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amina



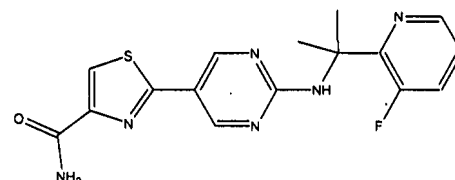
345,3 D

2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo



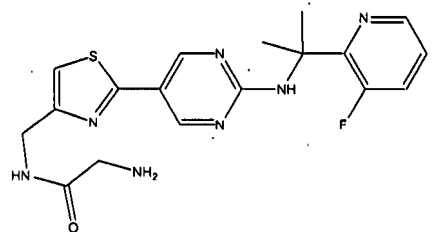
341,3 D

2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida



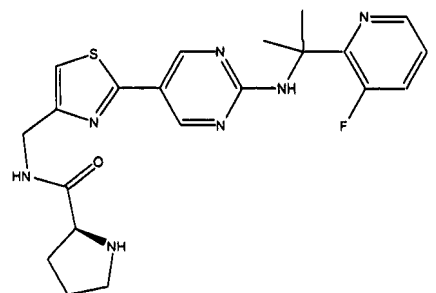
359,3 D

2-amino-N-([2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-4-il)]metil)acetamida



402,2 D

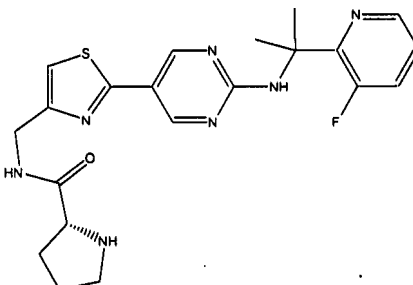
((2S)pirrolidin-2-il)-N-([2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-4-il)]metil)carboxamida



442,3 D

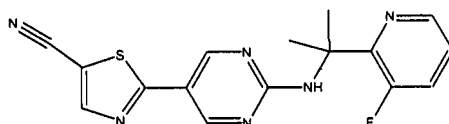
- 115 -

((2R)pirrolidin-2-il)-N-([2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-4-il)]metil)carboxamida



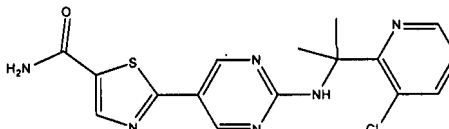
442,3 D

2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo



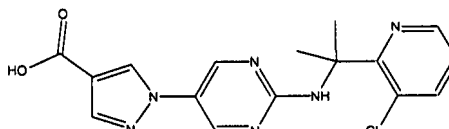
341,2 D

2-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



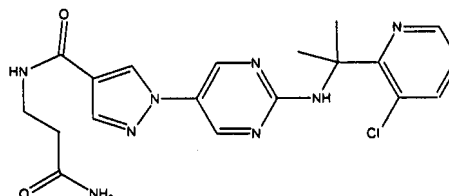
375,2 B

ácido 1-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazol-4-carboxílico



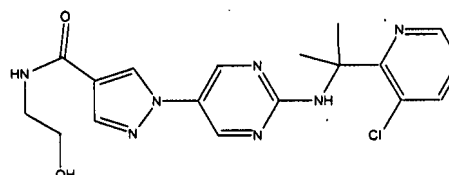
359,1 D

N-(2-carbamoiletil)[1-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazol-4-il]carboxamida



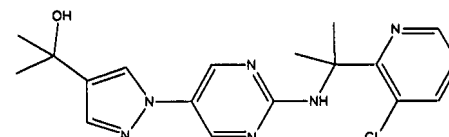
429,1 D

[1-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazol-4-il]-N-(2-hidroxietil)carboxamida



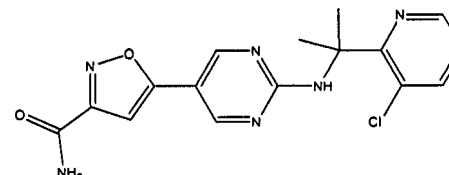
402,1 D

2-[1-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazol-4-il]propan-2-ol



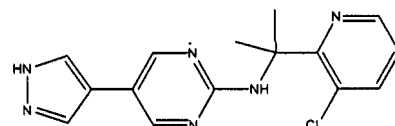
373,1 D

5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)isoxazol-3-carboxamida



359,2 B

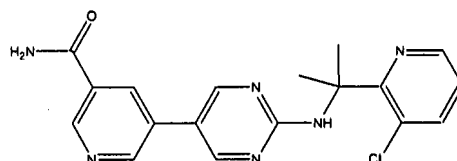
[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil](5-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amina



315,1 B

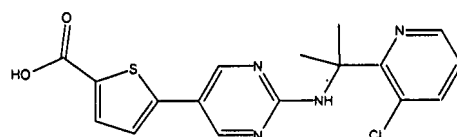
- 116 -

5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)piridin-3-
carboxamida



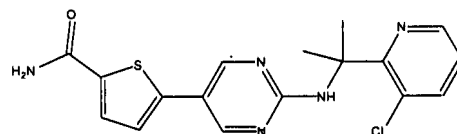
369,1 B

ácido 5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)tiofeno-2-
carboxílico



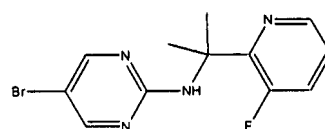
375,0 D

5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)tiofeno-2-
carboxamida



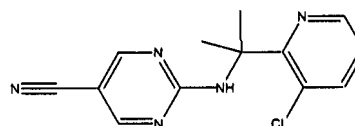
374,1 B

(5-bromopirimidin-2-il)[1-(3-fluoro(2-
piridil))-isopropil]amina



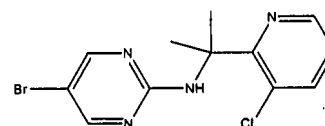
311,0 D

2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-carbonitrilo



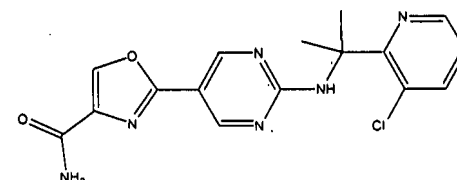
274,1 D

(5-bromopirimidin-2-il)[1-(3-cloro(2-
piridil))-isopropil]amina



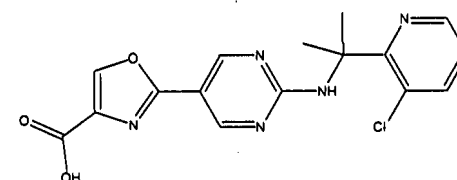
328,1 D

2-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-
4-carboxamida



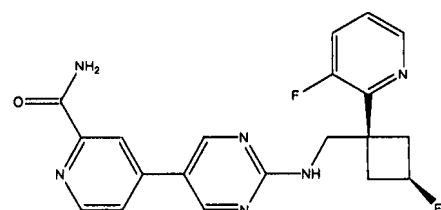
359,2 D

ácido 2-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-
4-carboxílico



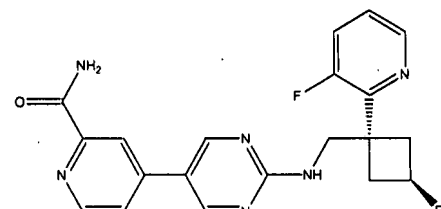
360,2 D

4-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-
piridil))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-
il]piridin-2-carboxamida



397,3 B

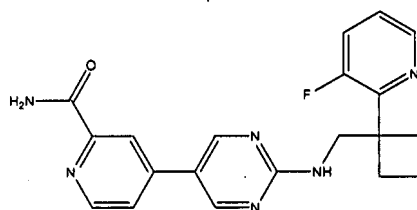
4-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-
piridil))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-
il]piridin-2-carboxamida



397,3 B

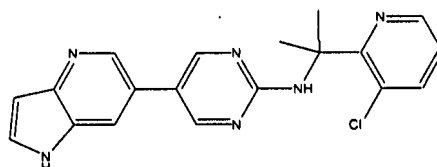
- 117 -

4-[2-(((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il]piridin-2-carboxamida



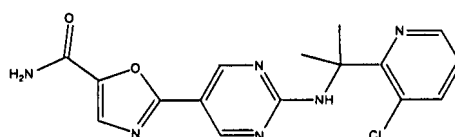
379,3 B

[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil](5-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)pirimidin-2-il)amina



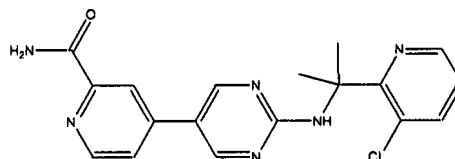
365,2 A

2-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-5-carboxamida



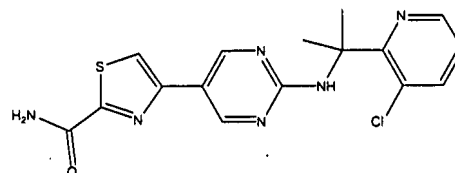
359,2 D

4-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)piridin-2-carboxamida



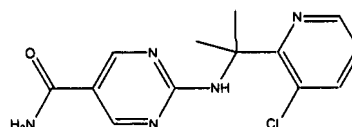
369,3 B

4-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-carboxamida



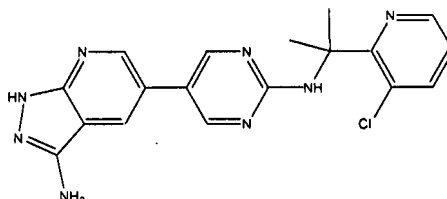
375,2 C

2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-carboxamida



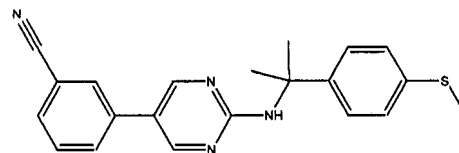
292,1 D

[5-(3-amino(1H-indazol-5-il))pirimidin-2-il][1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amina



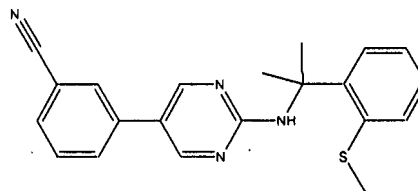
380,1 A

3-(2-([1-metil-1-(4-metiltiofenil)etil]amino)pirimidin-5-il)bencenocarbonitrilo



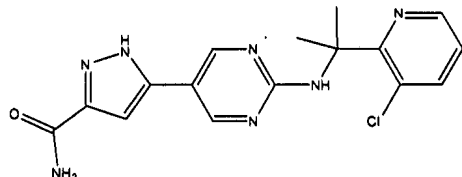
361,2 D

3-(2-([1-metil-1-(2-metiltiofenil)etil]amino)pirimidin-5-il)bencenocarbonitrilo



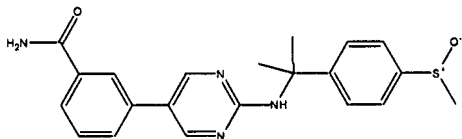
361,2 A

5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazol-3-
carboxamida



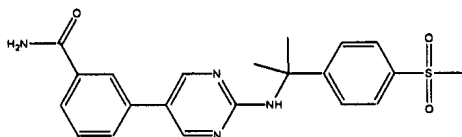
358,1 C

3-(2-(2-(4-(metilsulfinil)fenil)propan-2-
ilamino)pirimidin-5-il)benzamida



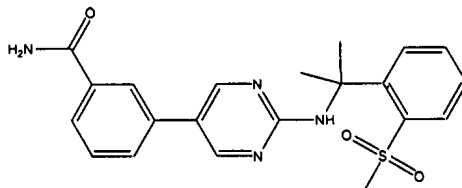
395,2 D

3-[2-([1-metil-1-[4-
(metilsulfonyl)fenil]etil]amino)pirimidin-5-
il]benzamida



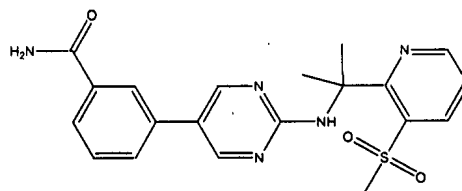
411,2 D

3-[2-([1-metil-1-[2-
(metilsulfonyl)fenil]etil]amino)pirimidin-5-
il]benzamida



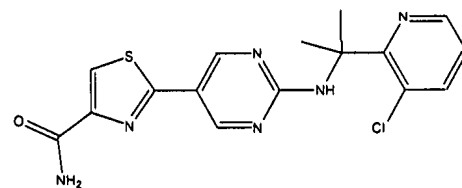
411,2 D

3-[2-([1-metil-1-[3-(metilsulfonyl)(2-
piridil)]etil]amino)pirimidin-5-il]benzamida



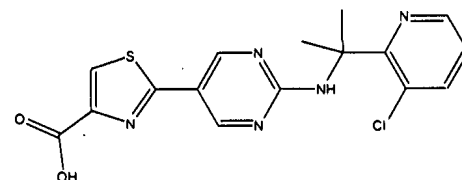
412,2 D

2-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-
carboxamida



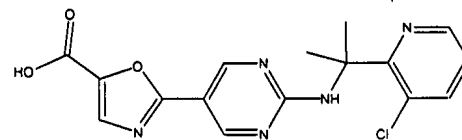
375,2 C

ácido 2-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-
carboxílico



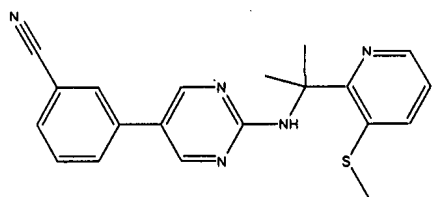
376,2 D

ácido 2-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-
5-carboxílico



360,2 D

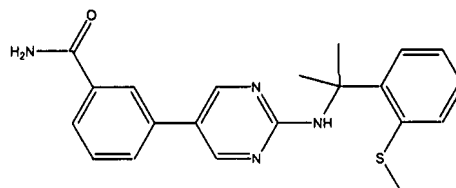
3-(2-([1-metil-1-(3-metiltio(2-
piridil))etil]amino)pirimidin-5-
il)bencenocarbonitrilo



362,2 B

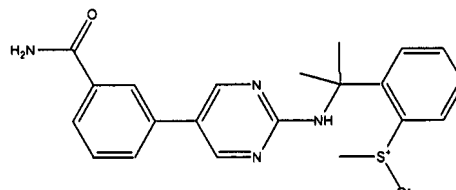
- 119 -

3-(2-([1-metil-1-(2-metiltiofenil)etil]amino)pirimidin-5-il)benzamida



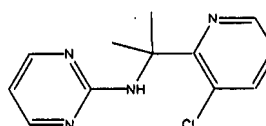
379,3 A

3-(2-(2-(2-(metilsulfinil)fenil)propan-2-ilamino)pirimidin-5-il)benzamida



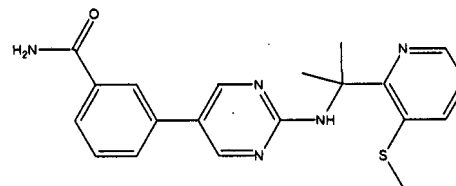
395,2 D

[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]pirimidin-2-ilamina



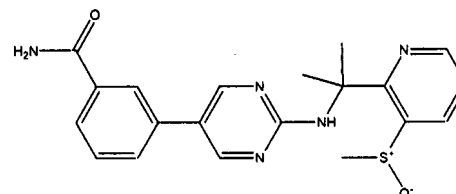
249,2 D

3-(2-([1-metil-1-(3-metiltio(2-piridil))etil]amino)pirimidin-5-il)benzamida



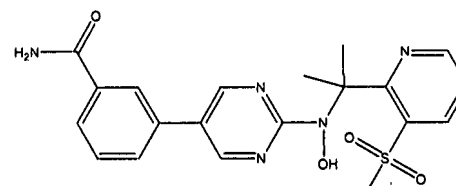
380,2 B

3-(2-(2-(3-(metilsulfinil)piridin-2-il)propan-2-ilamino)pirimidin-5-il)benzamida



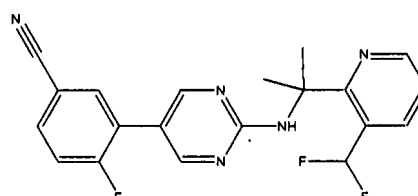
396,2 D

3-[2-([1-metil-1-[3-(metilsulfonil)(2-piridil)]etil](hidroxiamino))pirimidin-5-il]benzamida



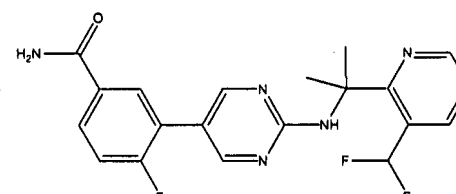
428,2 D

3-[2-([1-[3-(difluorometil)(2-piridil)]-isopropil]amino)pirimidin-5-il]-4-fluorobencenocarbonitrilo



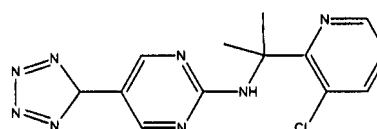
384,1 B

3-[2-([1-[3-(difluorometil)(2-piridil)]-isopropil]amino)pirimidin-5-il]-4-fluorobenzamida



402,1 B

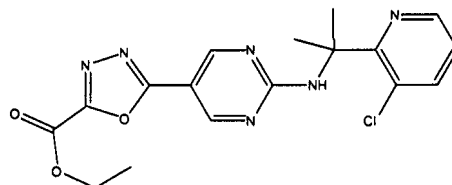
(5-(5H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)pirimidin-2-il)[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amina



317,1 D

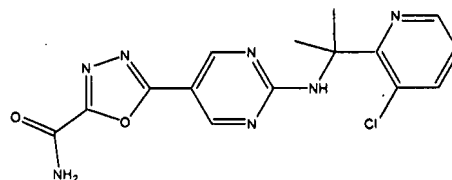
- 120 -

5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3,4-
oxadiazol-2-carboxilato de etilo



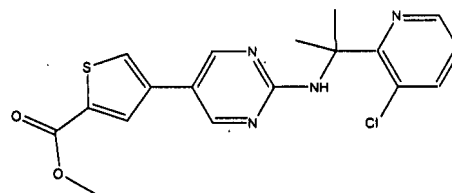
389,1 D

5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3,4-
oxadiazol-2-carboxamida



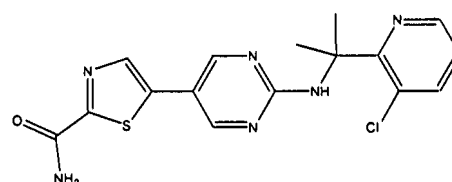
389,1 D

4-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)tiofeno-2-
carboxilato de metilo



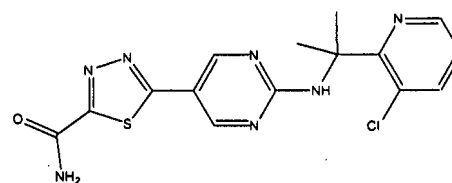
340,2 D

5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-
carboxamida



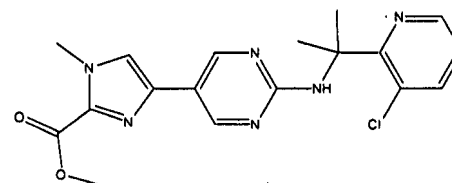
375,2 B

5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3,4-
tiadiazol-2-carboxamida



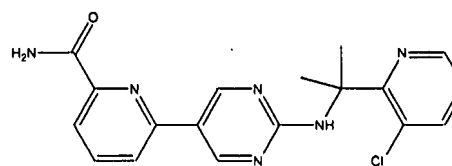
376,3 D

4-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1-
metilimidazol-2-carboxilato de metilo



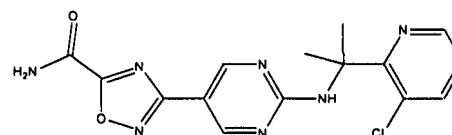
387,2 D

6-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)piridin-2-
carboxamida



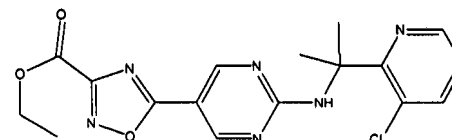
369,1 C

3-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,2,4-
oxadiazol-5-carboxamida



360,3 D

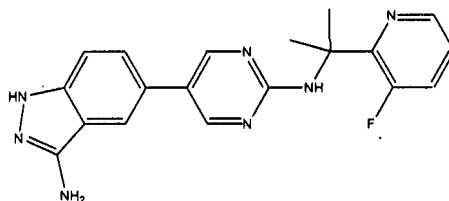
5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,2,4-
oxadiazol-3-carboxilato de etilo



389,1 D

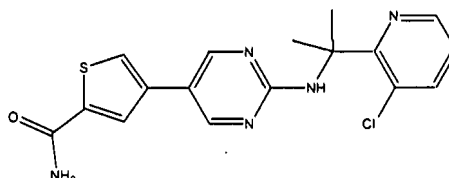
- 121 -

[5-(3-amino(1H-indazol-5-il))pirimidin-2-il][1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amina



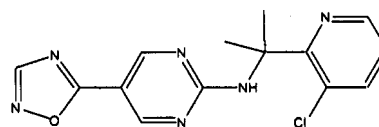
364,2 A

4-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)tiofeno-2-carboxamida



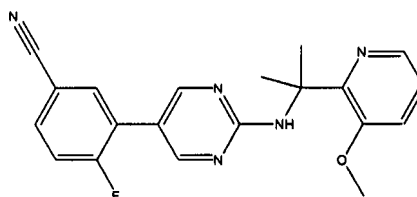
374,1 B

[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil](5-(1,2,4-oxadiazol-5-il)pirimidin-2-il)amina



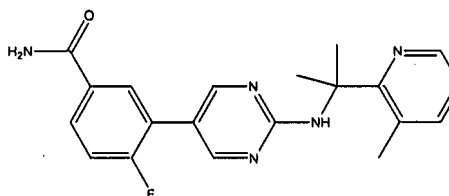
317,1 D

4-fluoro-3-(2-([1-(3-metoxi(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)bencenocarbonitrilo



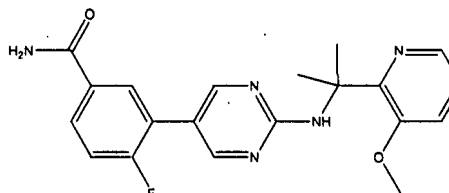
364,1 D

4-fluoro-3-(2-([1-metil-1-(3-metil(2-piridil))etil]amino)pirimidin-5-il)benzamida



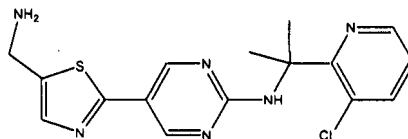
366,1 B

4-fluoro-3-(2-([1-(3-metoxi(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)benzamida



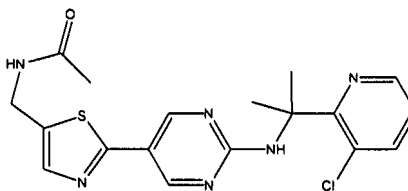
382,1 C

{5-[5-(aminometil)(1,3-tiazol-2-il)]pirimidin-2-il}[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amina



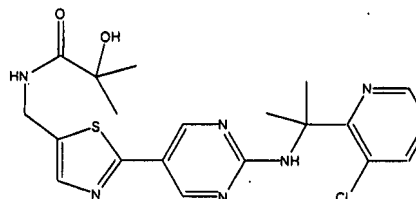
361,0 D

N-([2-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil)acetamida



403,1 C

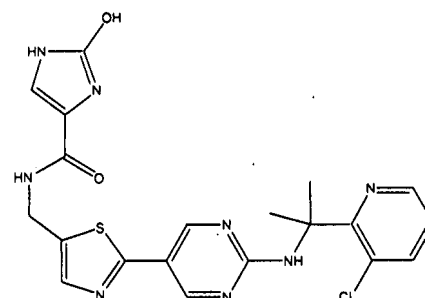
N-([2-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-5-il)]metil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida



447,1 C

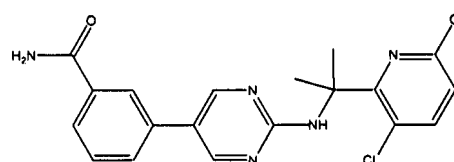
- 122 -

N-([2-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-5-il)]metil)(2-hidroxiimidazol-4-il)carboxamida



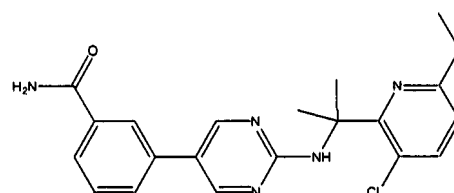
471,1 B

3-(2-([1-(3-cloro-6-hidroxi(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)benzamida



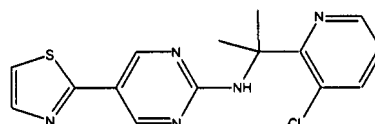
384,1 D

3-(2-([1-(3-cloro-6-metoxi(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)benzamida



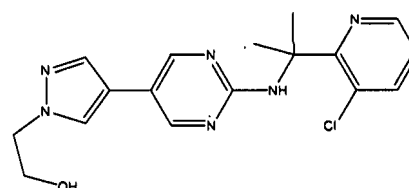
398,1 A

[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil](5-(1,3-tiazol-2-il)pirimidin-2-il)amina



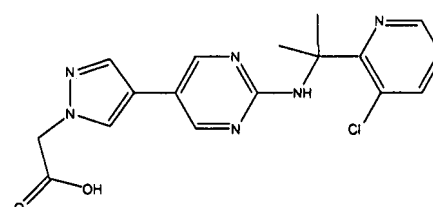
332,1 B

2-[4-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazolil]etan-1-ol



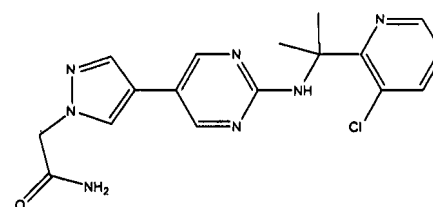
359,1 D

ácido 2-[4-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazolil]acético



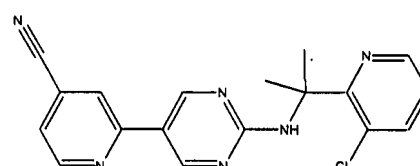
373,1 D

2-[4-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazolil]acetamida



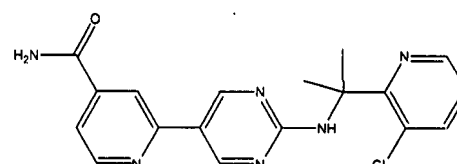
372,1 D

2-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)piridin-4-carbonitrilo



351,1 C

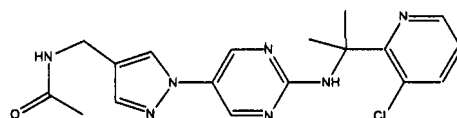
2-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)piridin-4-carboxamida



369,1 B

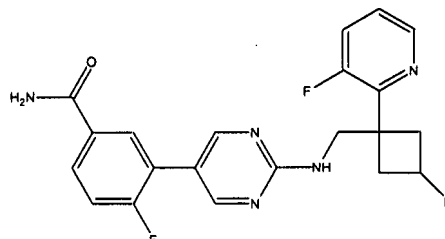
- 123 -

N-([1-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazol-4-
il]metil]acetamida



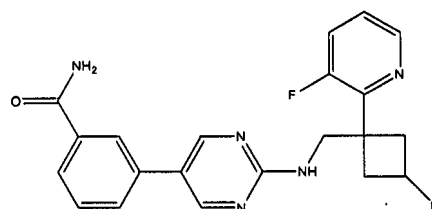
386,1 D

4-fluoro-3-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-
piridil))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-
il]benzamida



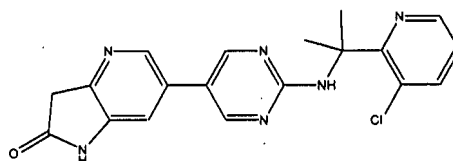
414,3 A

3-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-
piridil))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-
il]benzamida



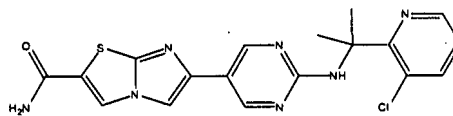
396,3 A

6-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-2-
pirrolino[3,2-b]piridin-2-ona



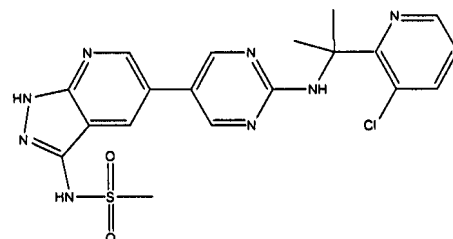
381,1 D

6-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)imidazo[2,1-
b]1,3-tiazolin-2-carboxamida



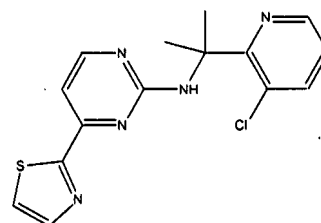
414,1 D

[5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)(1H-indazol-
3-il)](metilsulfonil)amina



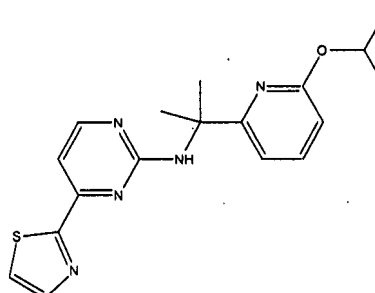
458,1 A

[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil](4-(1,3-
tiazol-2-il)pirimidin-2-il)amina



332,2 D

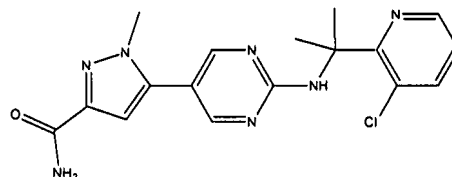
{1-[6-(difluorometoxi)(2-piridil))-
isopropil}(4-(1,3-tiazol-2-il)pirimidin-2-
il)amina



364,2 C

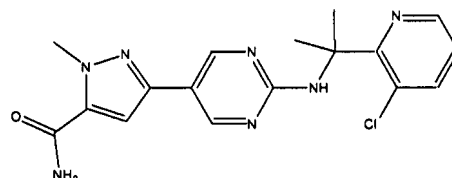
- 124 -

5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1-
metilpirazol-3-carboxamida



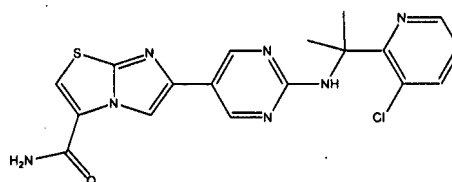
372,2 D

3-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1-
metilpirazol-5-carboxamida



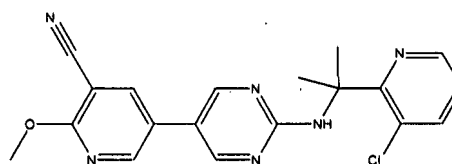
372,2 D

6-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)imidazo[2,1-
b]1,3-tiazolin-3-carboxamida



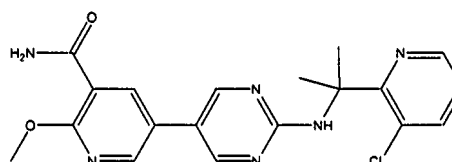
414,1 B

5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-2-
metoxipiridin-3-carbonitrilo



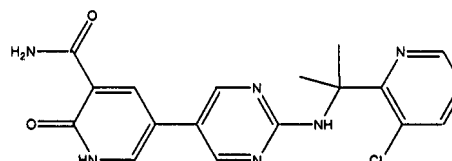
381,1 D

5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-2-
metoxipiridin-3-carboxamida



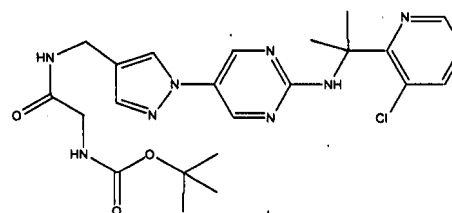
399,1 B

5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-2-
oxohidropiridin-3-carboxamida



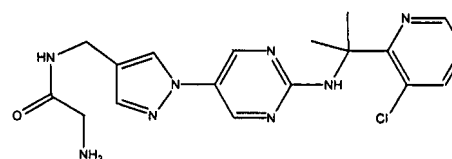
385,1 B

2-((terc-butoxi)carbonilamino]-N-([1-(2-([1-
(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazol-4-
il]metil]acetamida



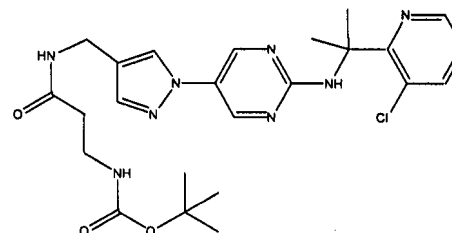
501,1 D

2-amino-N-([1-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazol-4-
il]metil]acetamida



401,1 B

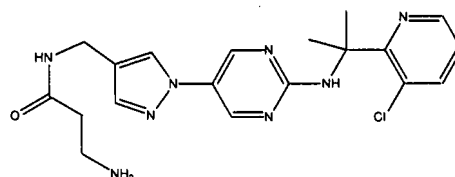
3-((terc-butoxi)carbonilamino]-N-([1-(2-([1-
(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazol-4-
il]metil]propanamida



515,1 D

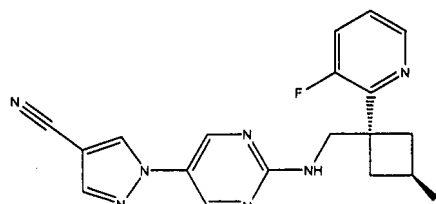
- 125 -

3-amino-N-([1-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazol-4-il]metil]propanamida



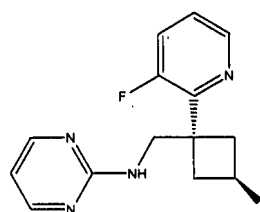
415,1 B

1-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-il]pirazol-4-carbonitrilo



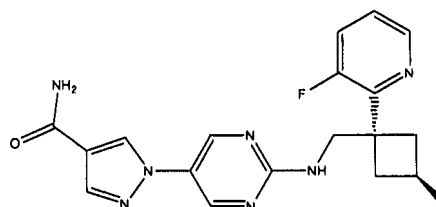
368,2 C

{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil]pirimidin-2-ilamina



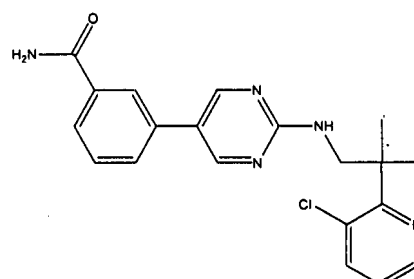
277,2 D

1-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-il]pirazol-4-carboxamida



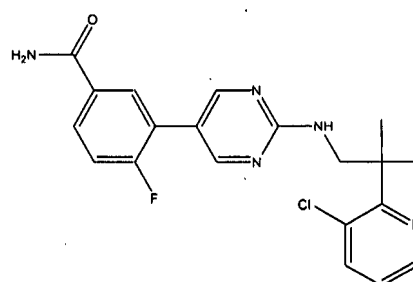
382,3 B

3-(2-([2-(3-cloro(2-piridil))-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il)benzamida



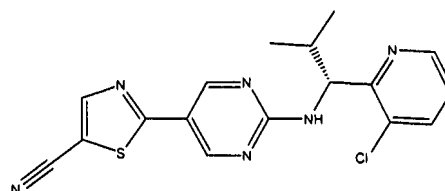
382,3 A

3-(2-([2-(3-cloro(2-piridil))-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il)-4-fluorobenzamida



400,2 A

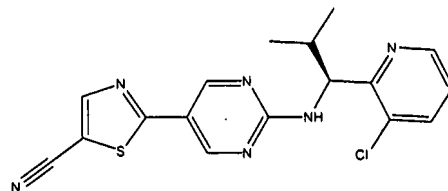
2-(2-([1(1R)-1-(3-cloro(2-piridil))-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo



371,2 D

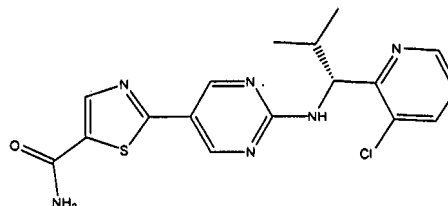
- 126 -

2-(2-(((1S)-1-(3-cloro(2-piridil))-2-metilpropil]amino}pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo



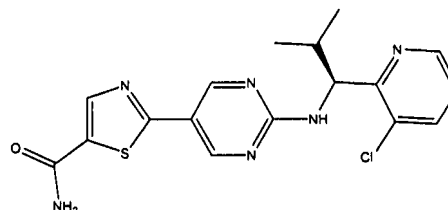
371,2 D

2-(2-(((1R)-1-(3-cloro(2-piridil))-2-metilpropil]amino}pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



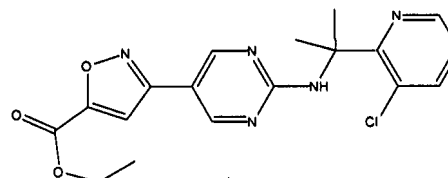
389,2 D

2-(2-(((1S)-1-(3-cloro(2-piridil))-2-metilpropil]amino}pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



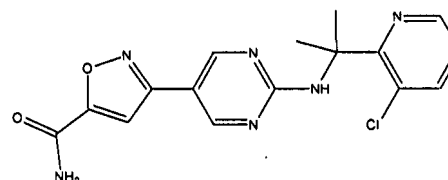
389,2 D

3-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)isoxazol-5-carboxilato de etilo



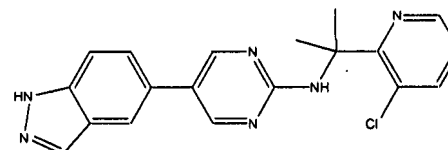
388,2 D

3-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)isoxazol-5-carboxamida



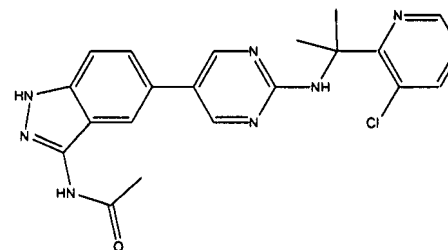
359,2 C

(5-(1H-indazol-5-il)pirimidin-2-il)[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amina



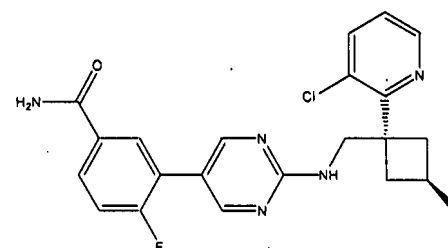
365,1 A

N-[5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-il]acetamida



422,1 B

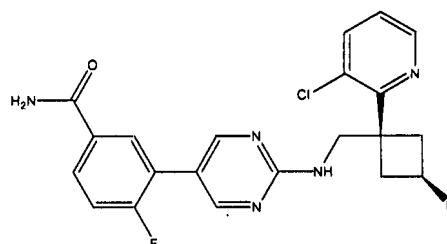
3-[2-([1-(3-cloro(2-piridil))-3-fluorociclobutil]metil]amino}pirimidin-5-il)-4-fluorobenzamida



430,2 A

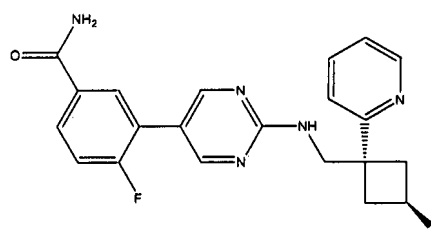
- 127 -

3-[2-([1-(3-cloro(2-piridil))-3-fluorociclobutil]metil)amino]pirimidin-5-il]-4-fluorobenzamida



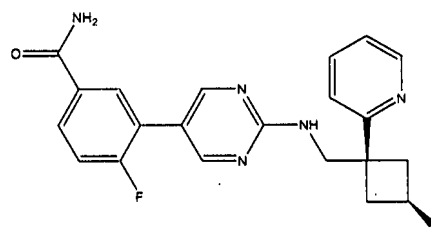
430,2 A

4-fluoro-3-(2-([3-fluoro-1-(2-piridil)ciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-il)benzamida



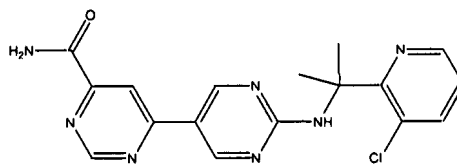
396,2 A

4-fluoro-3-(2-([3-fluoro-1-(2-piridil)ciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-il)benzamida



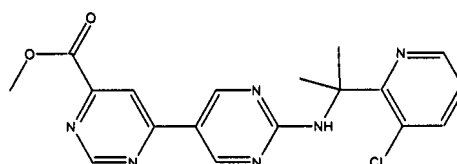
396,2 B

6-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirimidin-4-carboxamida



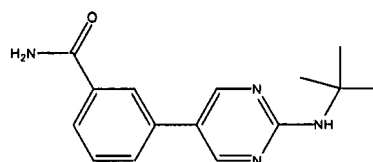
370,2 B

6-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo



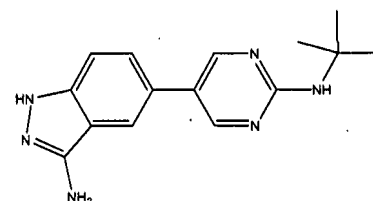
385,2 D

3-(2-([terc-butil]amino)pirimidin-5-il)benzamida



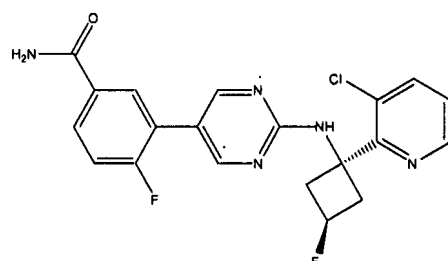
271,3 D

[5-(3-amino(1H-indazol-5-il))pirimidin-2-il](terc-butil)amina



283,3 B

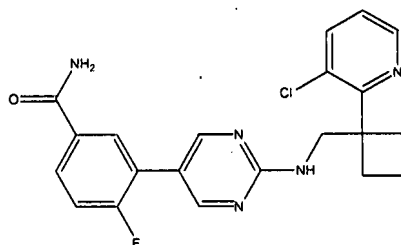
3-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-3-fluorociclobutil]amino)pirimidin-5-il)-4-fluorobenzamida



416,2 A

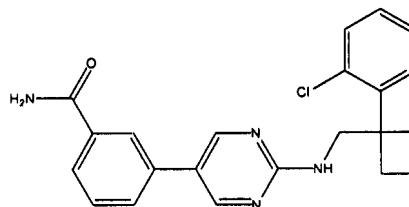
- 128 -

3-[2-(((3-cloro(2-
piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-
4-fluorobenzamida



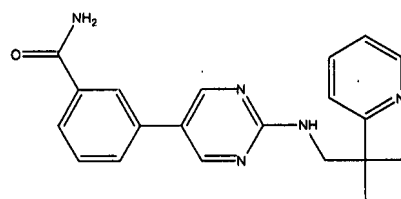
412,2 A

3-[2-(((3-cloro-2-
piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-
il]benzamida



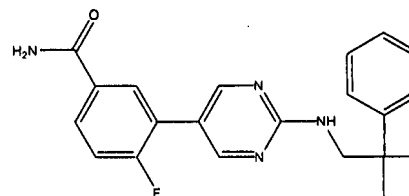
394,3 A

3-(2-(((2-
piridilciclobutil)metil}amino)pirimidin-5-
il]benzamida



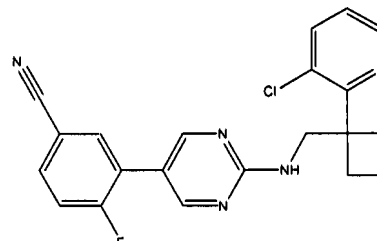
360,3 B

4-fluoro-3-(2-(((2-
piridilciclobutil)metil}amino)pirimidin-5-
il]benzamida



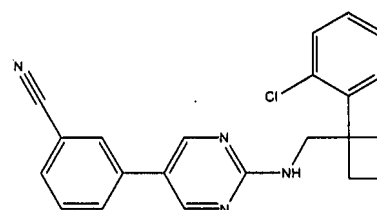
378,3 A

3-[2-(((3-cloro(2-
piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-
4-fluorobencenocarbonitrilo



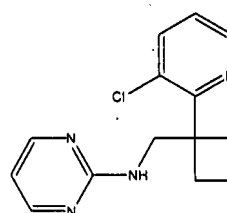
394,2 A

3-[2-(((3-cloro-2-
piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-
il]bencenocarbonitrilo



376,2 A

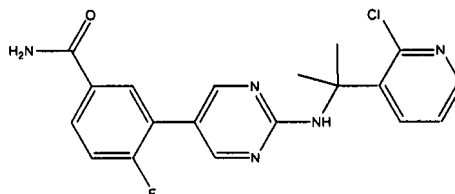
{{(3-cloro(2-
piridil))ciclobutil]metil}pirimidin-2-ilamina



275,2 D

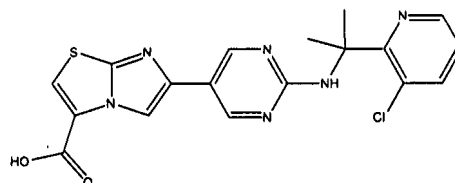
- 129 -

3-(2-([1-(2-cloro(3-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-4-
fluorobenzamida



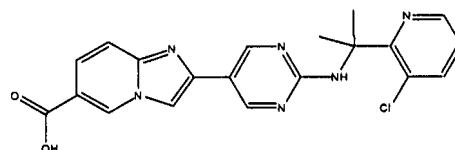
386,2 B

ácido 6-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)imidazo[2,1-
b]1,3-tiazolin-3-carboxílico



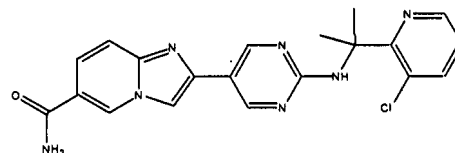
415,0 B

ácido 2-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-4-
hidroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico



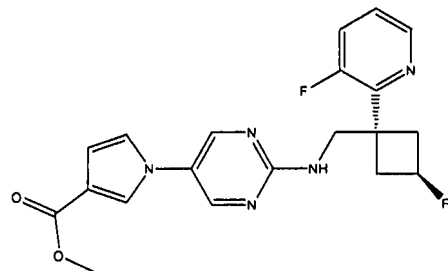
409,1 D

2-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-4-
hidroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



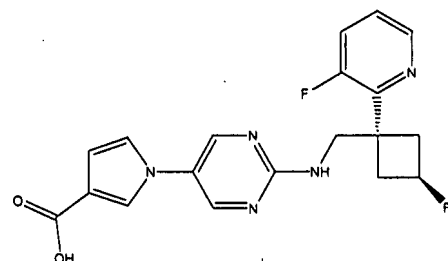
408,1 C

1-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-
piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-
il]pirrol-3-carboxilato de metilo



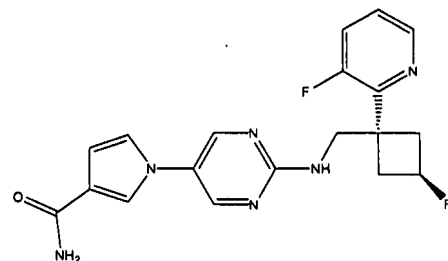
400,3 D

ácido 1-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-
piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-
il]pirrol-3-carboxílico



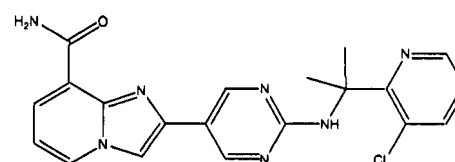
386,3 D

1-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-
piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-
il]pirrol-3-carboxamida



385,3 A

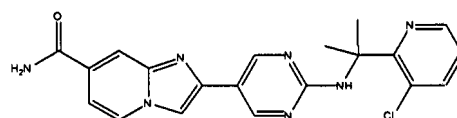
2-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-4-
hidroimidazo[1,2-a]piridin-8-carboxamida



408,1 B

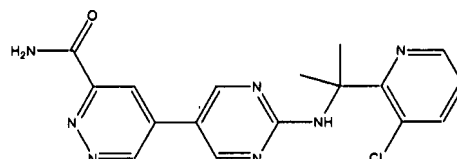
- 130 -

2-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)-4-
hidroimidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida



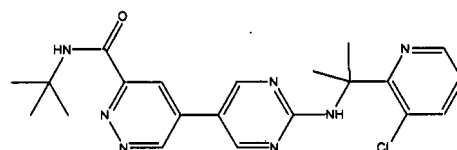
408,1 D

5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)piridazina-3-
carboxamida



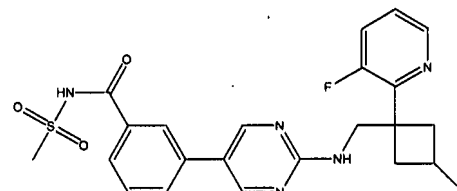
370,2 B

N-(terc-butil)[5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-
isopropil]amino)pirimidin-5-il)piridazin-3-
il]carboxamida



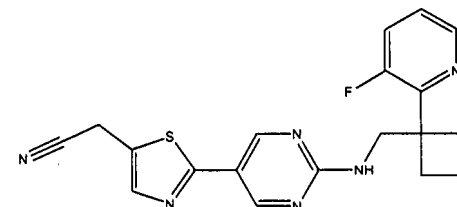
426,2 D

{3-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-
piridil))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-
il]fenil}-N-(metilsulfonil)carboxamida



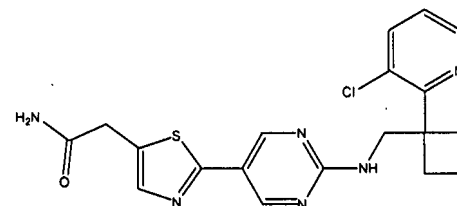
474,1 A

2-[2-[2-([3-fluoro-2-
piridil)ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-il]-
1,3-tiazol-5-il]etanonitrilo



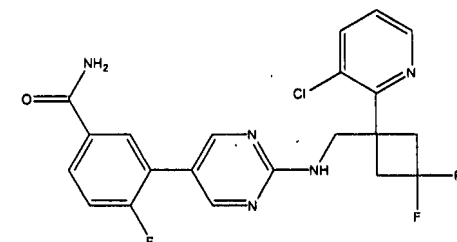
381,2 B

2-[2-[2-([3-cloro-2-
piridil)ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-il]-
1,3-tiazol-5-il]acetamida



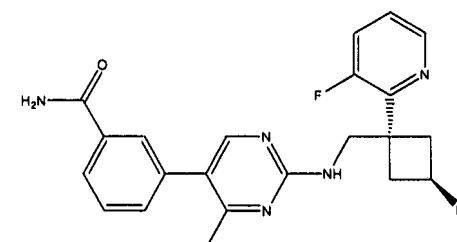
415,1 A

3-[2-([1-(3-cloro(2-piridil))-3,3-
difluorociclobutil]metil]amino)pirimidin-5-
il]-4-fluorobenzamida



448,2 A

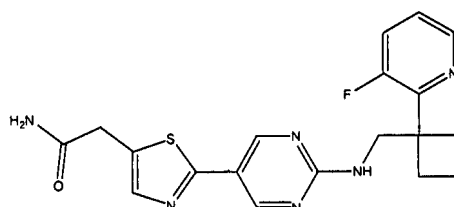
3-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-
piridil))ciclobutil]metil]amino)-4-
metilpirimidin-5-il]benzamida



410,1 B

- 131 -

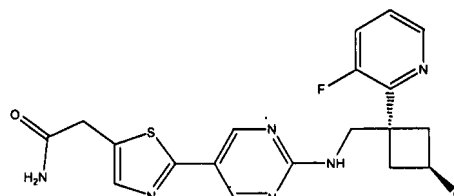
2-{2-[2-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-il}acetamida



399,2

B

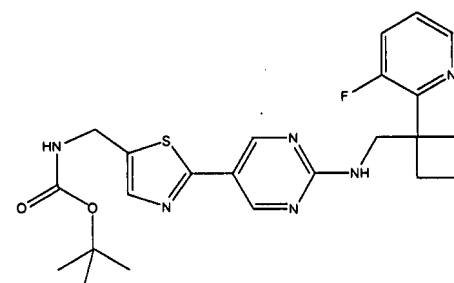
2-{2-[2-({[(3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-il}acetamida



417,1

B

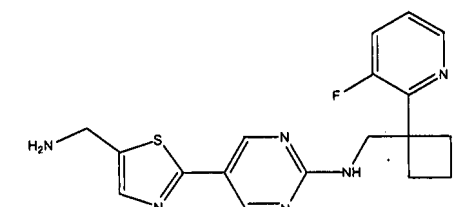
(terc-butoxi)-N-({2-[2-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il](1,3-tiazol-5-il)}metil}carboxamida



471,2

B

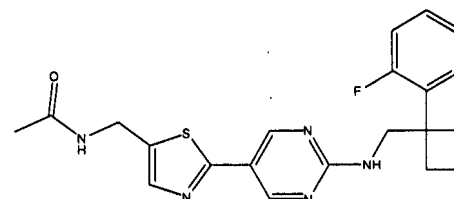
{5-[5-(aminometil)(1,3-tiazol-2-il)]pirimidin-2-il}{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina



371,1

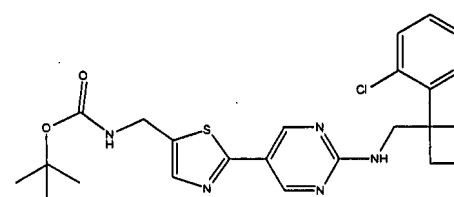
C

N-({2-[2-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-il}metil}acetamida



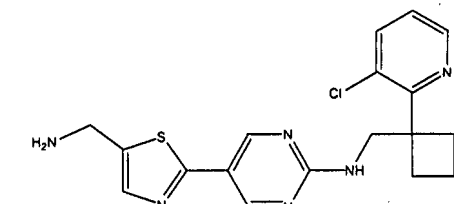
B

(terc-butoxi)-N-({2-[2-({[(3-cloro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il](1,3-tiazol-5-il)}metil}carboxamida



A

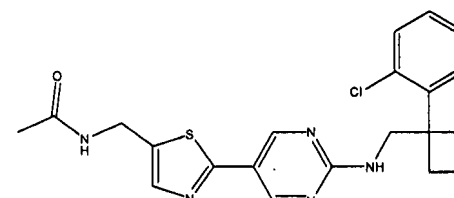
{5-[5-(aminometil)(1,3-tiazol-2-il)]pirimidin-2-il}{[(3-cloro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina



387,1

B

N-({2-[2-({[(3-cloro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-il}metil}acetamida

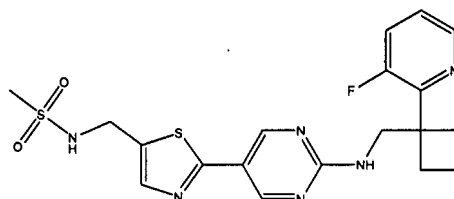


429,1

A

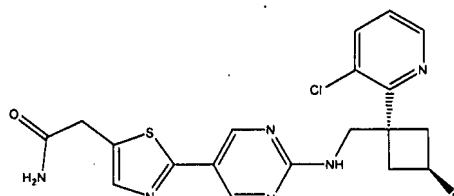
- 132 -

((2-[2-(((3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-5-il))metil(metilsulfonil)amina



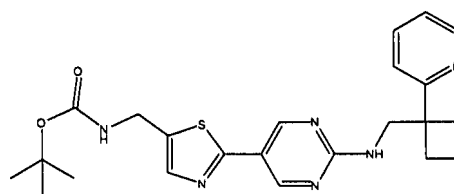
449,1 B

2-{2-[2-(((1-(3-cloro(2-piridil))-3-fluorociclobutil]metil)amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]acetamida



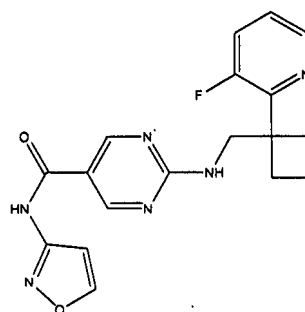
433,2 B

(terc-butoxi)-N-{[2-(2-(((2-piridilciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-5-il)]metil}carboxamida



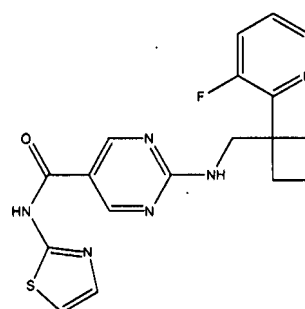
B

[2-(((3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-il]-N-isoxazol-3-ilcarboxamida



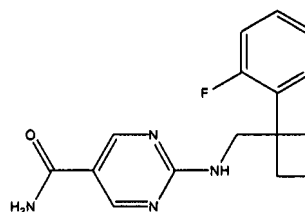
369,2 B

[2-(((3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-il]-N-(1,3-tiazol-2-il)carboxamida



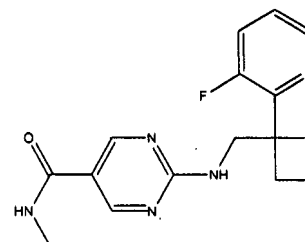
385,2 B

2-(((3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-carboxamida



302,2 D

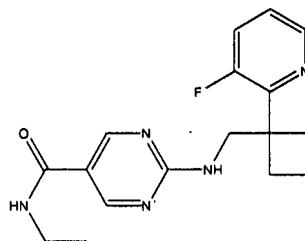
[2-(((3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-il]-N-metilcarboxamida



316,2 D

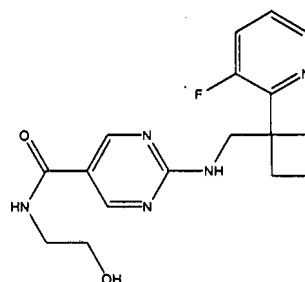
- 133 -

N-etil[2-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]carboxamida



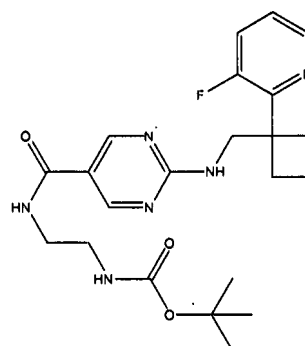
330,2 D

[2-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-N-(2-hidroxietil)carboxamida



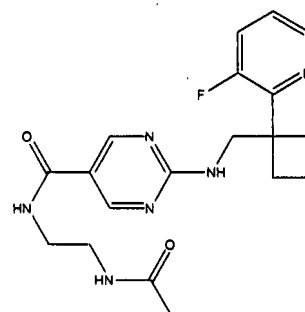
346,2 D

N-{2-[(terc-butoxi)carbonilamino]etil}[2-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]carboxamida



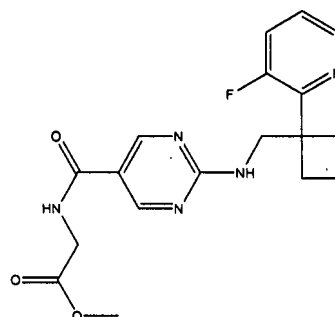
445,2 D

N-{2-[2-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]carbonilamino}etil}acetamida



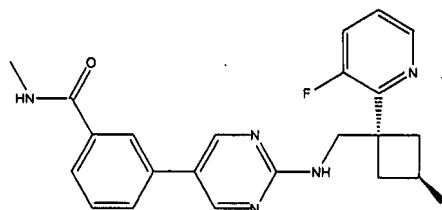
387,2 D

2-[2-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]carbonilamino}acetato de metilo



374,2 D

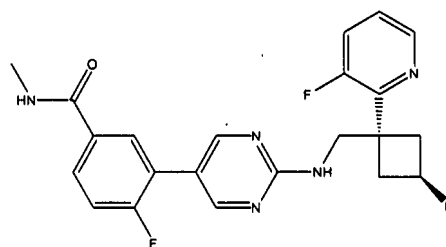
{3-[2-({[(3-fluoro(1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]fenil)-N-metil]carboxamida



410,3 B

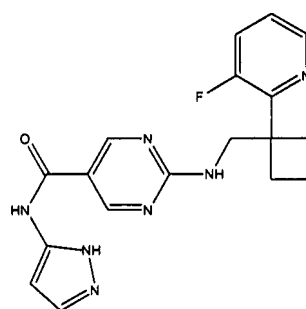
- 134 -

{4-fluoro-3-[2-({[(3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]fenil]-N-metilcarboxamida



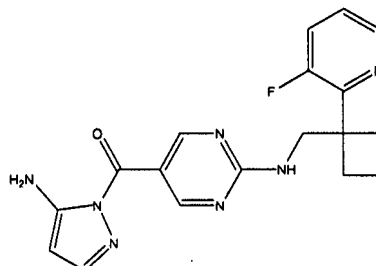
428,3 A

[2-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-N-pirazol-5-ilcarboxamida



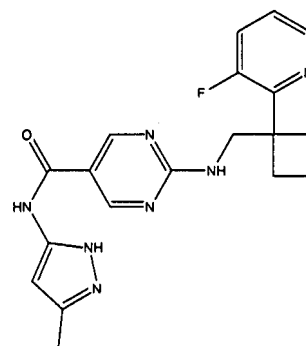
368,2 C

5-aminopirazolil-2-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il cetona



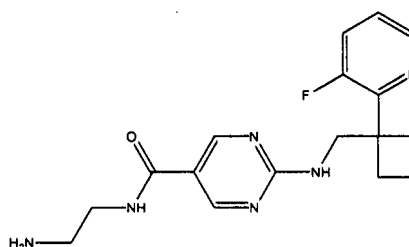
368,2 C

[2-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-N-(3-metilpirazol-5-il)carboxamida



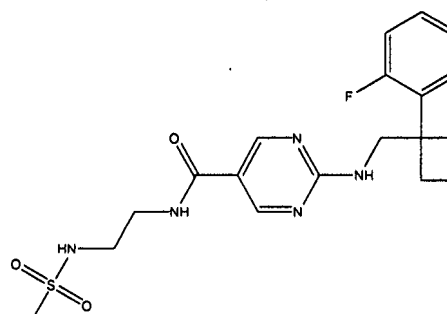
382,2 D

N-(2-aminoetil)[2-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]carboxamida



346,2 D

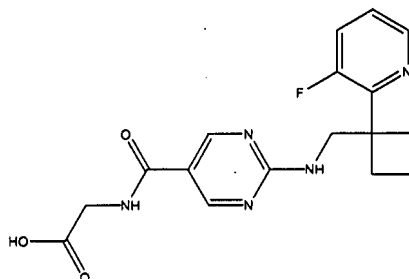
[2-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-N-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}carboxamida



423,2 D

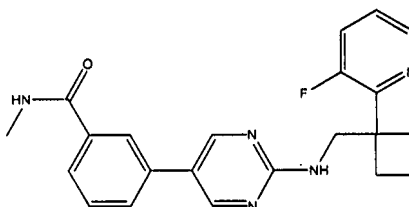
- 135 -

ácido 2-[[2-[[[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-il]carbonilamino]acético



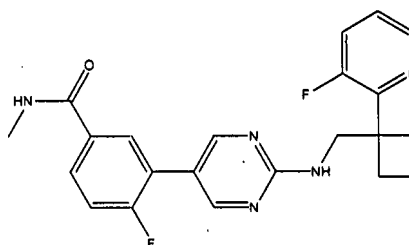
360,2 D

{3-[2-[[[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-il]fenil}-N-metilcarboxamida



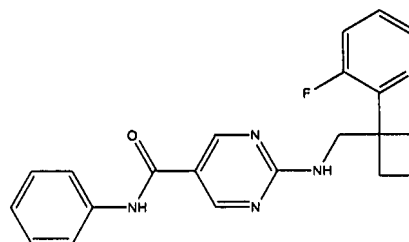
392,3 B

{4-fluoro-3-[2-[[[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-il]fenil}-N-metilcarboxamida



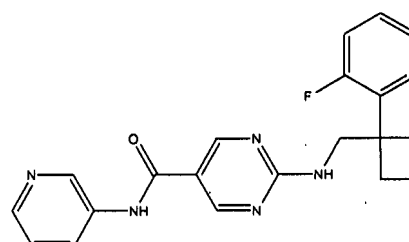
410,3 B

[2-[[[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-il]-N-benzamida



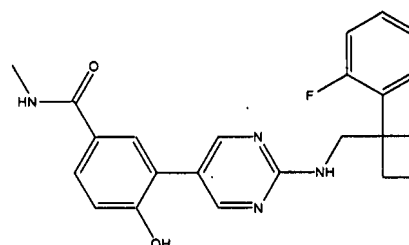
378,2 C

[2-[[[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-il]-N-(3-piridil)carboxamida



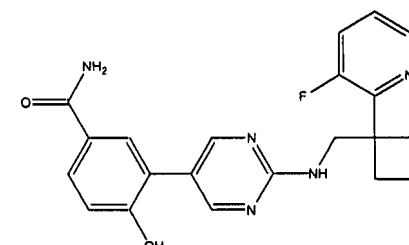
379,2 C

{3-[2-[[[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-il]-4-hidroxifenil}-N-metilcarboxamida



408,1 B

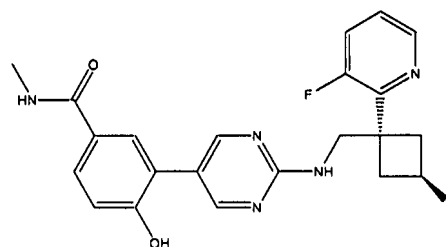
3-[2-[[[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-il]-4-hidroxibenzamida



394,2 A

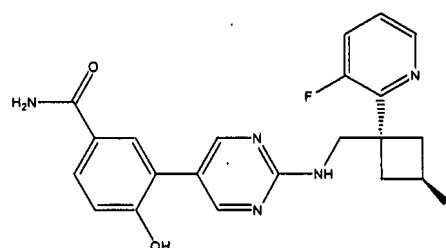
- 136 -

{3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-4-hidroxifenil}-N-metilcarboxamida



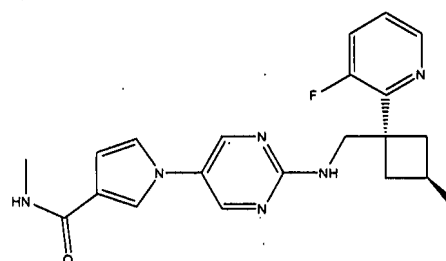
426,1 A

3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-4-hidroxibenzamida



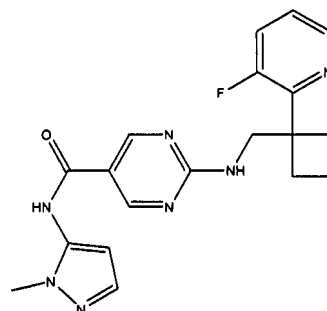
412,1 A

{1-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]pirrol-3-il}-N-metilcarboxamida



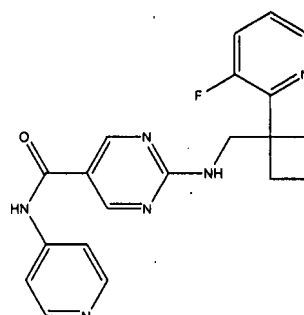
399,3 B

[2-({[3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-N-(1-metilpirazol-5-il)carboxamida



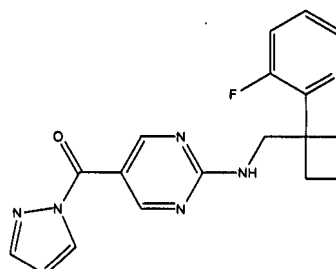
382,2 D

[2-({[3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-N-(4-piridil)carboxamida



379,2 B

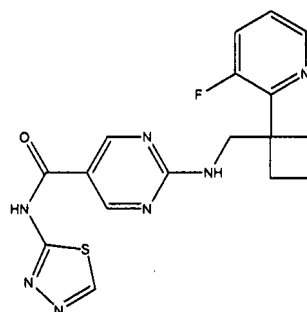
2-({[3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il pirazolil cetona



353,2 C

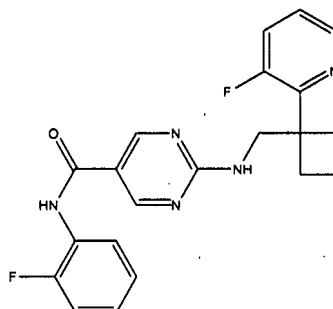
- 137 -

[2-(((3-fluoro(2-
piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-il]-
N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)carboxamida



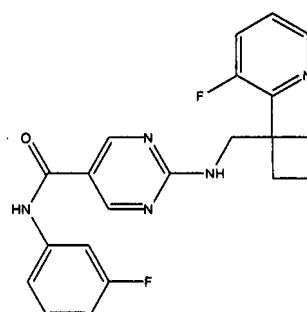
386,2 B

[2-(((3-fluoro(2-
piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-il]-
N-(2-fluorofenil)carboxamida



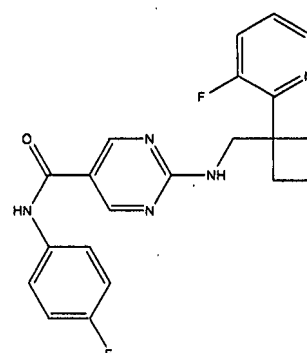
396,2 D

[2-(((3-fluoro(2-
piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-il]-
N-(3-fluorofenil)carboxamida



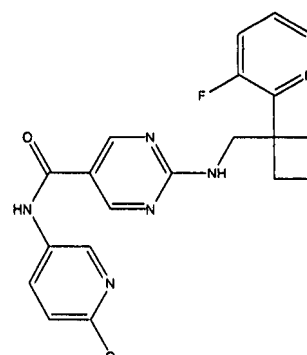
396,2 D

[2-(((3-fluoro(2-
piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-il]-
N-(4-fluorofenil)carboxamida



396,2 D

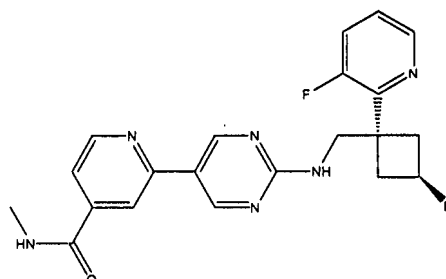
[2-(((3-fluoro(2-
piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-il]-
N-(6-metoxi(3-piridil))carboxamida



409,2 D

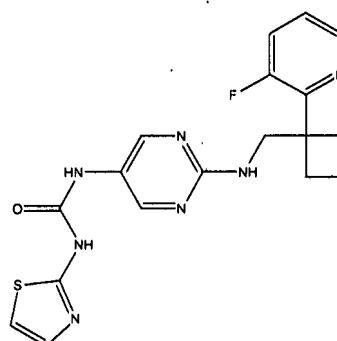
- 138 -

{2-[2-({[(3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il](4-piridil))-N-metilcarboxamida



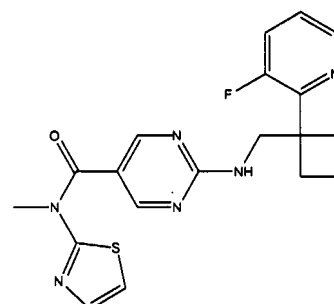
411,3 B

{2-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]amino)-N-(1,3-tiazol-2-il)carboxamida



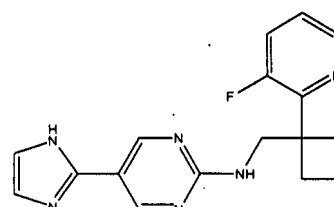
400,2 B

{2-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-N-metil-N-(1,3-tiazol-2-il)carboxamida



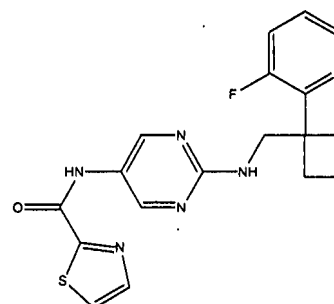
399,2 D

{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(5-imidazol-2-ilpirimidin-2-il)amina



325,3 C

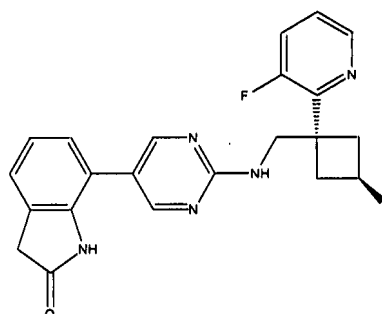
N-[2-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-2-ilcarboxamida



385,2 D

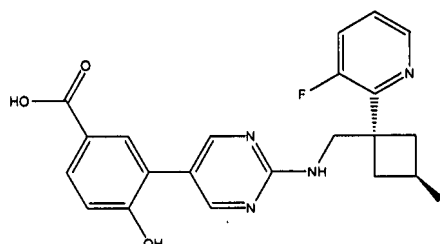
- 139 -

7-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]indolin-2-ona



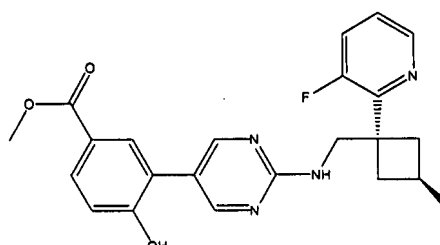
408,3 B

ácido 3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-4-hidroxibenzoico



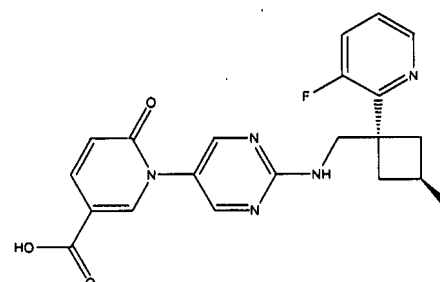
413,1 A

3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-4-hidroxibenzoato de metilo



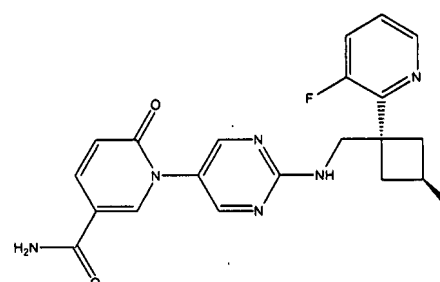
427,1 A

ácido 1-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-6-oxohidropiridin-3-carboxílico



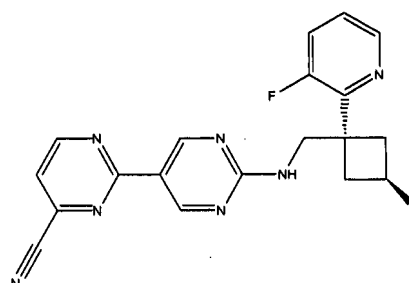
414,1 D

1-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-6-oxohidropiridin-3-carboxamida



413,1 D

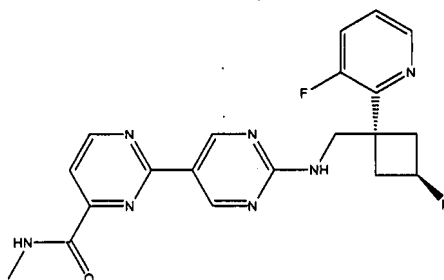
2-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]pirimidin-4-carbonitrilo



380,3 B

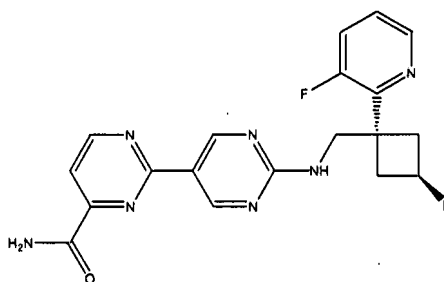
- 140 -

{2-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]pirimidin-4-il]-N-metilcarboxamida



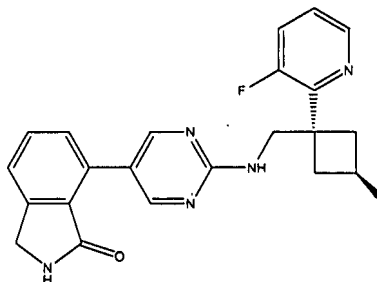
412,3 B

2-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]pirimidin-4-carboxamida



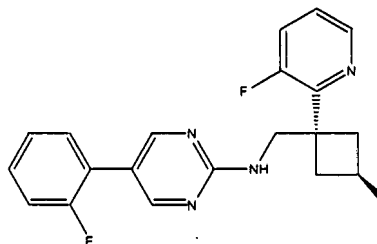
398,3 B

7-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]isoindolin-1-ona



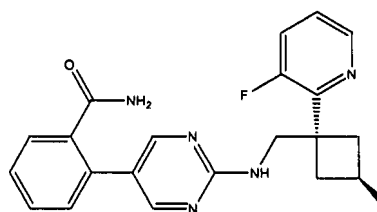
408,1 B

{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}[5-(2-fluorofenil)pirimidin-2-il]amina



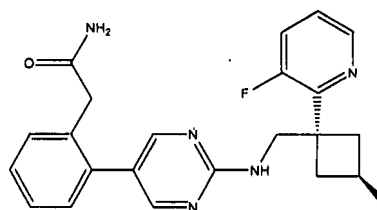
371,3 A

2-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]benzamida



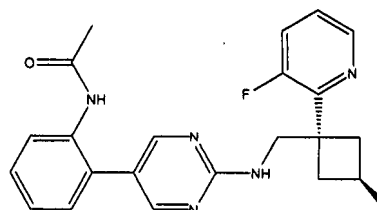
396,3 C

2-[2-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]fenil]acetamida



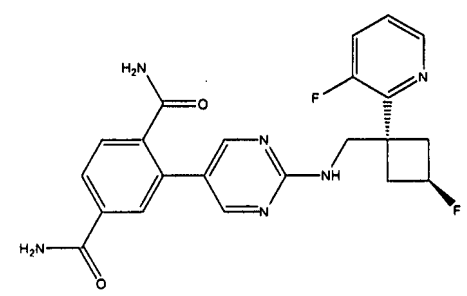
410,3 C

N-{2-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]fenil]acetamida



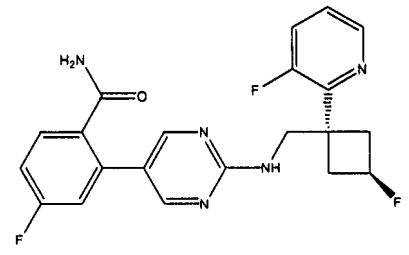
410,3 D

2-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]benceno-1,4-dicarboxamida



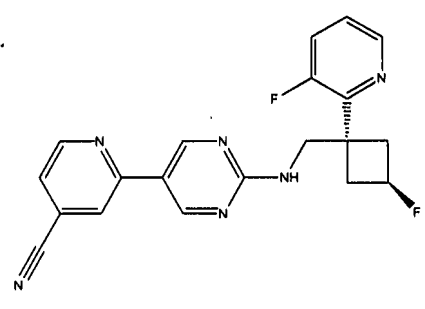
439,3 B

4-fluoro-2-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]benzamida



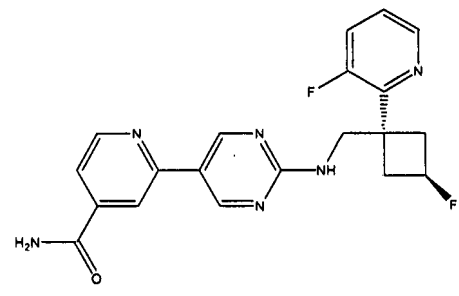
414,3 B

2-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]piridin-4-carbonitrilo



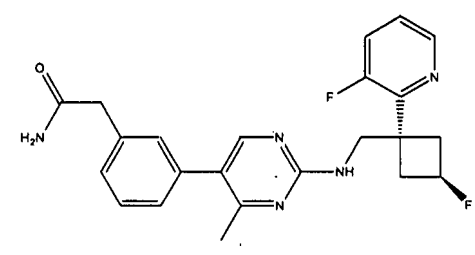
379,2 B

2-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]piridin-4-carboxamida



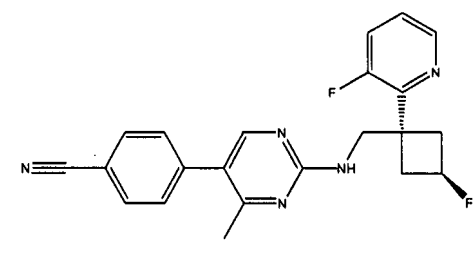
397,3 B

2-[3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)-4-metilpirimidin-5-il]fenil]acetamida



424,3 C

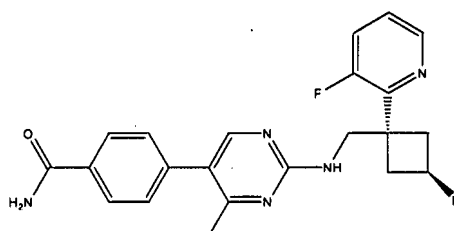
4-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)-4-metilpirimidin-5-il]bencenocarbonitrilo



392,3 D

- 142 -

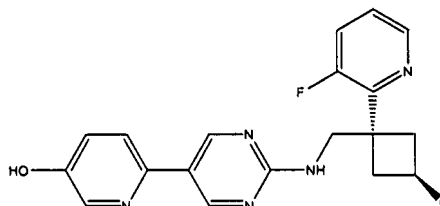
4-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)-4-metilpirimidin-5-il]benzamida



410,3

D

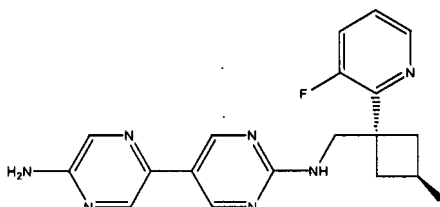
6-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]piridin-3-ol



370,2

B

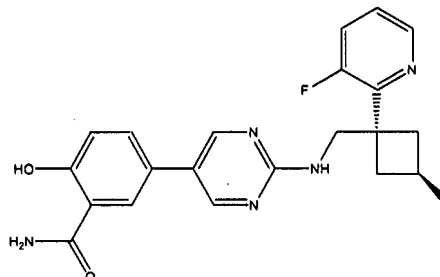
[5-(5-aminopirazin-2-il)pirimidin-2-il]({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina



370,1

B

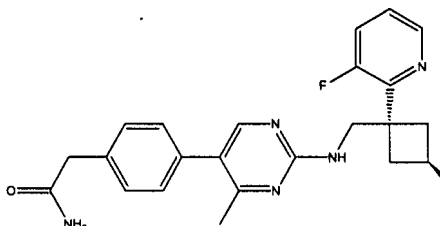
5-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-2-hidroxibenzamida



412,1

A

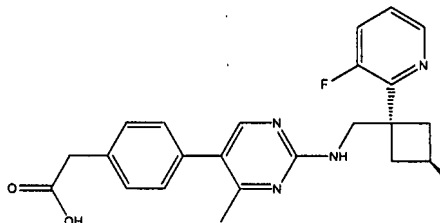
2-[4-2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)-4-metilpirimidin-5-il]fenil}acetamida



424,3

B

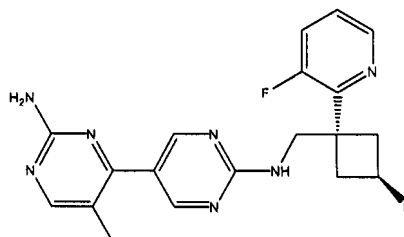
ácido 2-[4-2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)-4-metilpirimidin-5-il]fenil}acético



425,3

D

[5-(2-amino-5-metilpirimidin-4-il)pirimidin-2-il]({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina

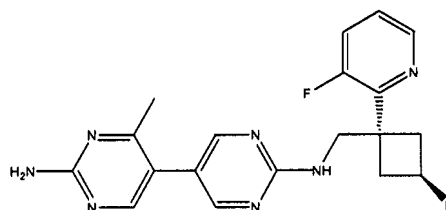


384,3

D

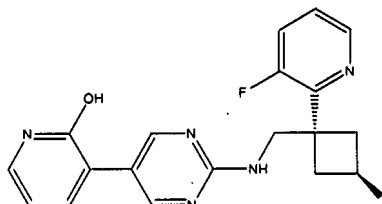
- 143 -

[5-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)pirimidin-2-il]{{3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil}metil}amina



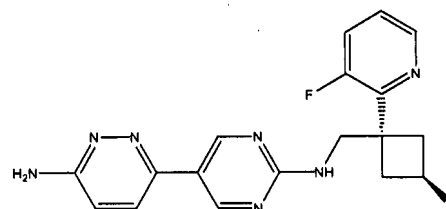
384,3 C

3-[2-({{3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil}metil}amino)pirimidin-5-il]piridin-2-ol



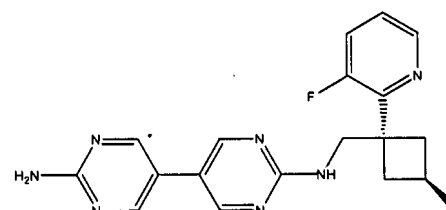
370,2 C

[5-(6-aminopiridazin-3-il)pirimidin-2-il]{{3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil}metil}amina



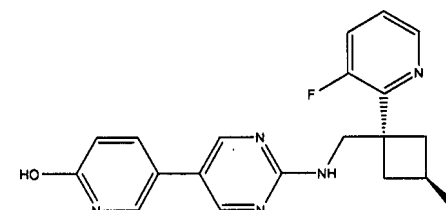
370,1 B

[5-(2-aminopirimidin-5-il)pirimidin-2-il]{{3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil}metil}amina



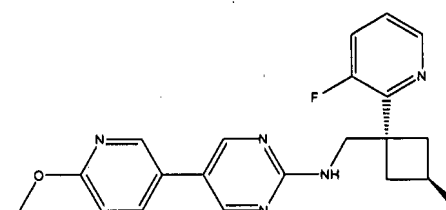
370,1 B

5-[2-({{3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil}metil}amino)pirimidin-5-il]piridin-2-ol



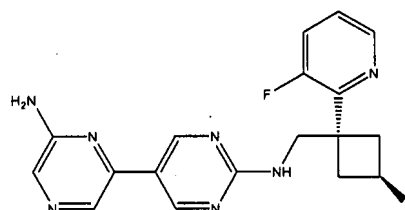
370,2 D

{{3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil}metil}[5-(6-metoksi(3-piridil))pirimidin-2-il]amina



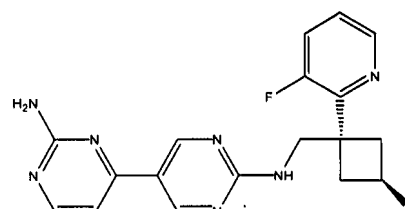
384,3 D

[5-(6-aminopirazin-2-il)pirimidin-2-il]{{3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil}metil}amina



370,1 B

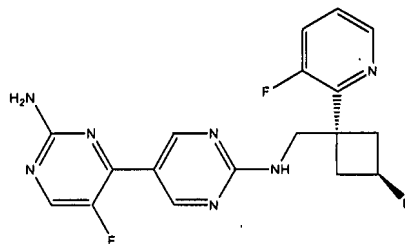
[5-(2-aminopirimidin-4-il)pirimidin-2-il]{{3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil}metil}amina



370,1 C

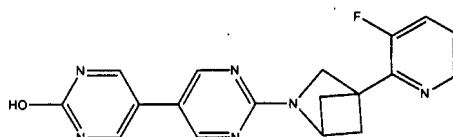
- 144 -

[5-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)pirimidin-2-il]{{3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil}metil}amina



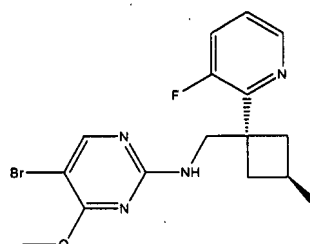
388,1 B

5-{2-[4-(3-fluoro-2-piridil)-2-azabicyclo[2.1.1]hex-2-il]pirimidin-5-il}pirimidin-2-ol



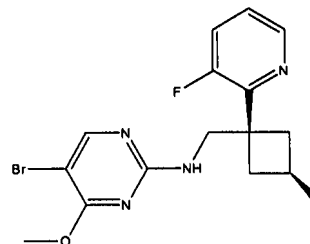
351,2 D

(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-il){{3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil}metil}amina



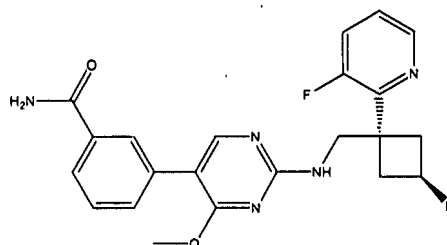
387,1 D

(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-il){{3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil}metil}amina



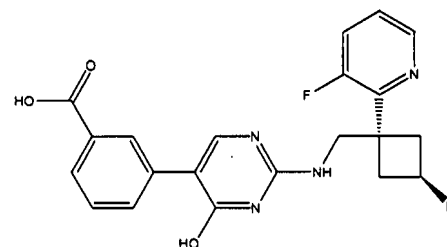
387,1 D

3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil}metil]amino)-4-metoxipirimidin-5-il]benzamida



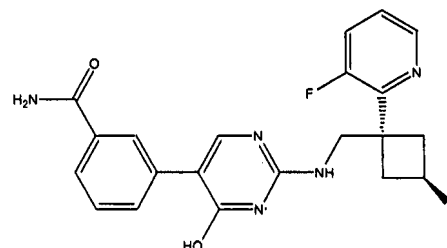
426,3 A

ácido 3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil}metil]amino)-4-hidroxipirimidin-5-il]benzoico



413,2 D

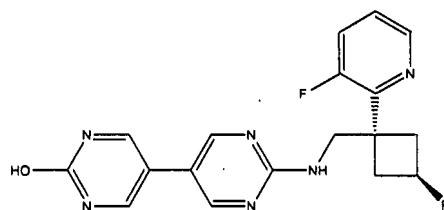
3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil}metil]amino)-4-hidroxipirimidin-5-il]benzamida



412,2 B

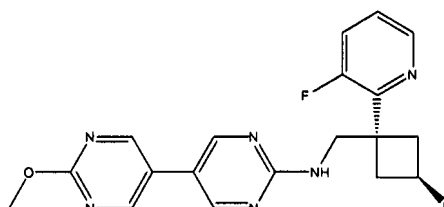
- 145 -

5-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]pirimidin-2-ol



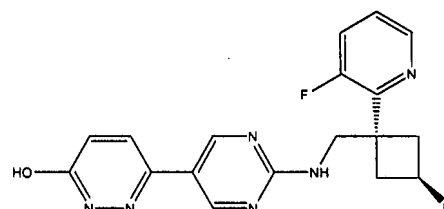
371,3 D

{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}[5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirimidin-2-il]amina



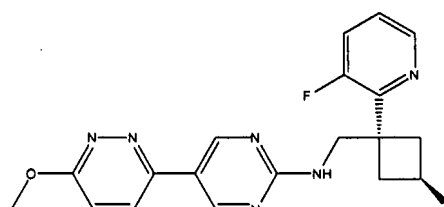
385,3 D

6-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]piridazin-3-ol



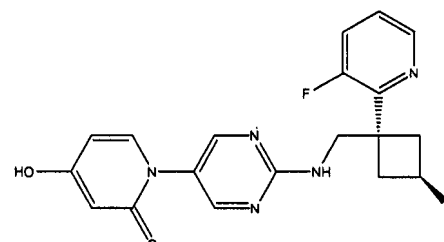
371,2 D

{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}[5-(6-metoxipiridazin-3-il)pirimidin-2-il]amina



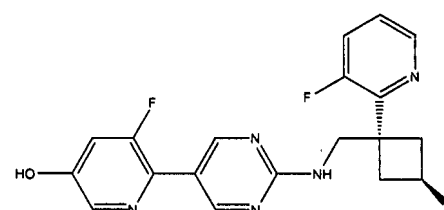
385,2 D

1-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-4-hidroxihipiridin-2-ona



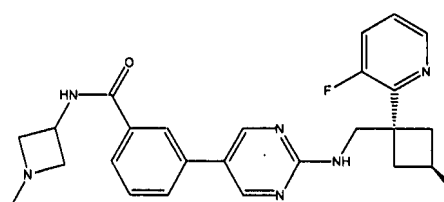
386,2 D

5-fluoro-6-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]piridin-3-ol



388,2 B

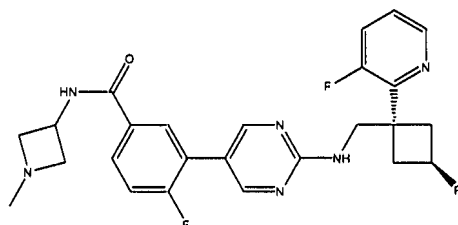
{3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]fenil}-N-(1-metilazetidin-3-il)carboxamida



465,3 A

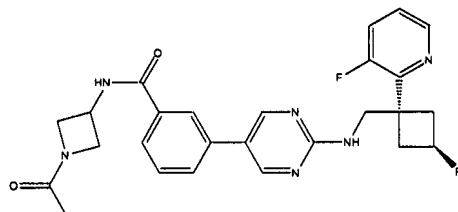
- 146 -

{4-fluoro-3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]fenil}-N-(1-metilazetidin-3-il)carboxamida



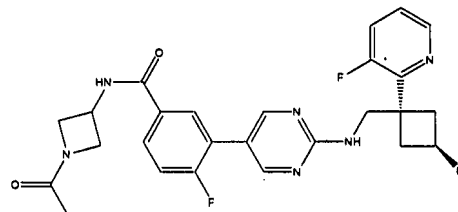
483,3 B

N-(1-acetilazetidin-3-il){3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]fenil}carboxamida



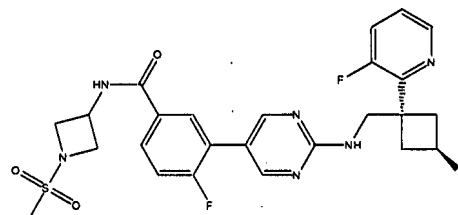
493,3 B

N-(1-acetilazetidin-3-il){4-fluoro-3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]fenil}carboxamida



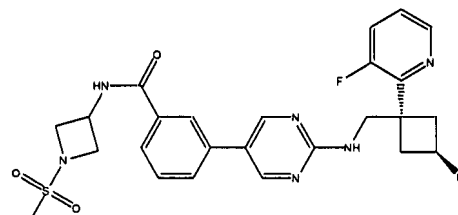
511,3 B

{4-fluoro-3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]fenil}-N-[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]carboxamida



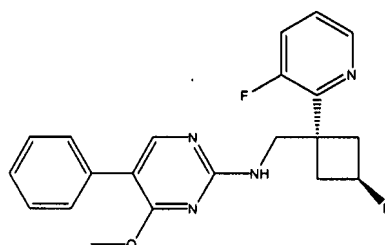
547,2 B

{3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]fenil}-N-[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]carboxamida



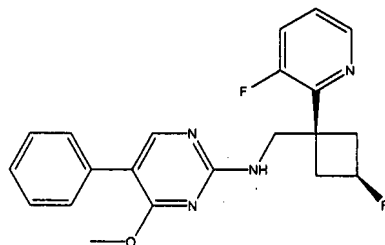
529,3 B

{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(4-metoxi-5-fenilpirimidin-2-il)amina



383,2 B

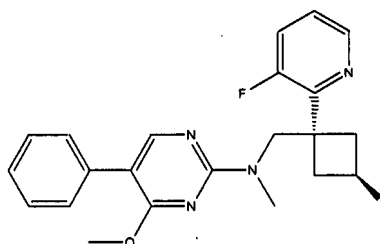
{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(4-metoxi-5-fenilpirimidin-2-il)amina



383,3 B

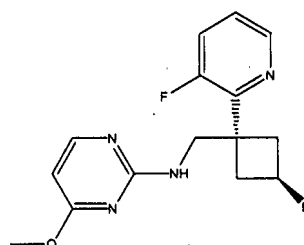
- 147 -

{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(4-metoksi-5-fenilpirimidin-2-il)metilamina



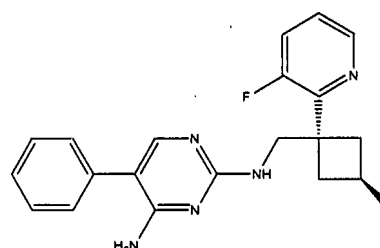
397,2 D

{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(4-metoxipirimidin-2-il)amina



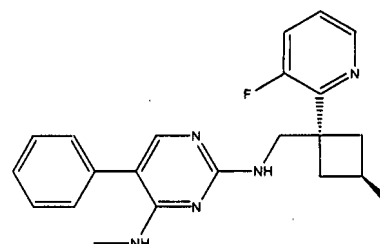
307,1 D

(4-amino-5-fenilpirimidin-2-il){[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina



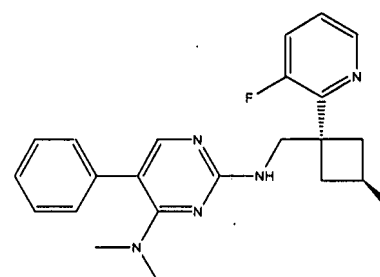
368,1 B

{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}[4-(metilamino)-5-fenilpirimidin-2-il]amina



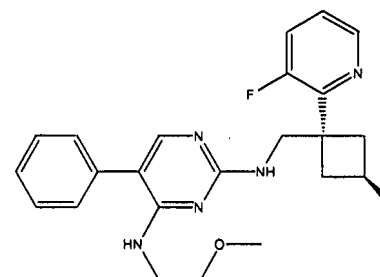
382,1 D

[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino]-5-fenilpirimidin-4-il]dimetilamina



396,1 D

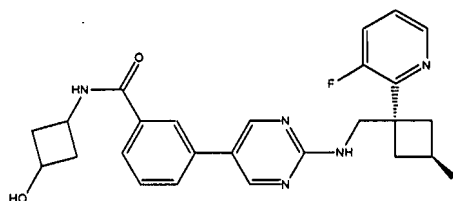
[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino]-5-fenilpirimidin-4-il](2-metoxietil)amina



426,1 D

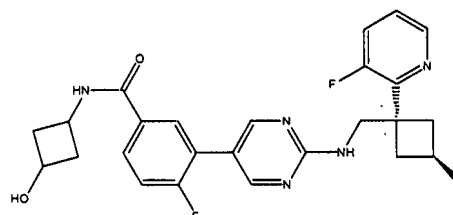
- 148 -

{3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]fenil}-N-(3-idroxiciclobutil)carboxamida



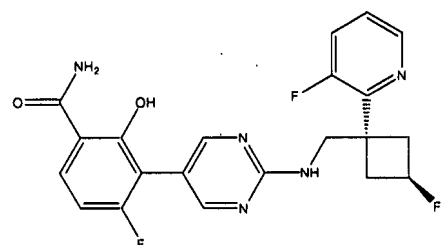
466,3 B

{4-fluoro-3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]fenil}-N-(3-idroxiciclobutil)carboxamida



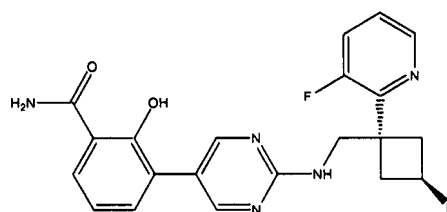
484,3 A

4-fluoro-3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-2-idroxicbenzamida



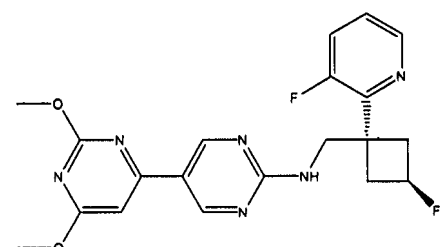
430,1 A

3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-2-idroxicbenzamida



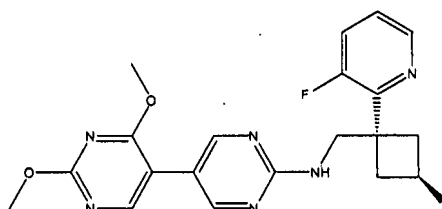
412,1 A

[5-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)pirimidin-2-il]([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amina



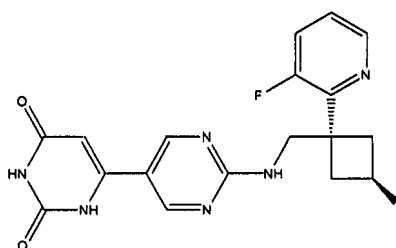
415,2 D

[5-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)pirimidin-2-il]([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amina



415,2 D

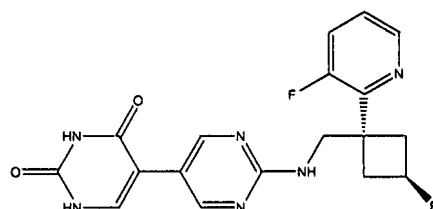
6-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona



387,2 B

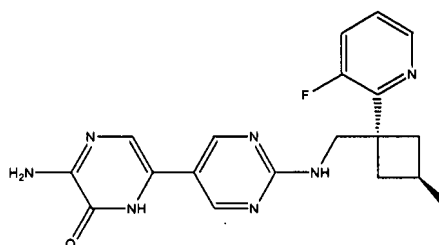
- 149 -

5-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona



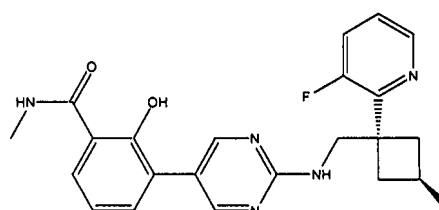
387,2 D

3-amino-6-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]hidropirazin-2-ona



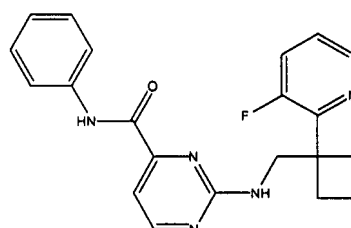
386,2 B

{3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-2-hidroxifenil}-N-metilcarboxamida



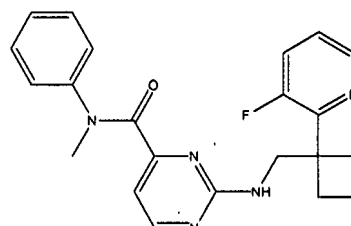
426,2 B

[2-({[3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-4-il]-N-benzamida



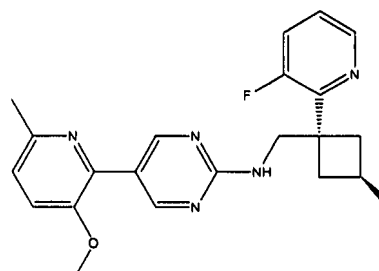
378,3 D

[2-({[3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-4-il]-N-metil-N-benzamida



392,3 D

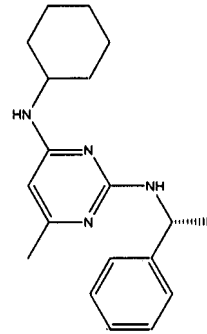
{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}[5-(3-metoxi-6-metil(2-piridil))pirimidin-2-il]amina



398,2 C

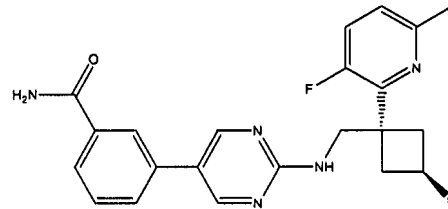
- 150 -

((1R)-1-feniletil)[4-(ciclohexilamino)-6-metilpirimidin-2-il]amina



311,3 B

3-[2-(((3-fluoro-1-(3-fluoro-6-metil(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il)]benzamida

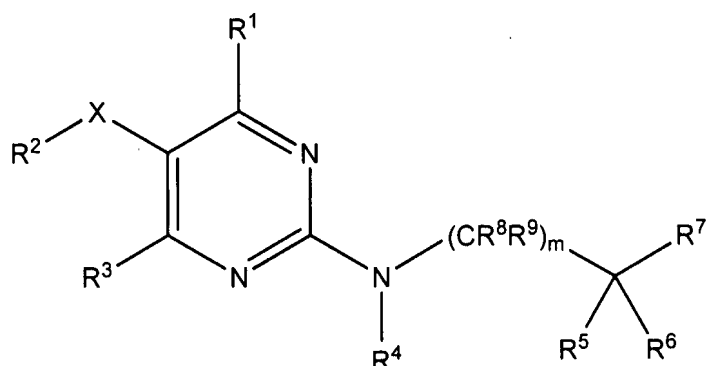


410,2 A

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a las realizaciones específicas descritas en la presente memoria, debe entenderse por los expertos en la materia que pueden realizarse diversos cambios y los equivalentes pueden sustituirse sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, pueden realizarse modificaciones para adaptar una situación particular, material, composición de materia y/o proceso al objetivo, espíritu y alcance de la presente invención. Todas estas modificaciones pretenden incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, OR^a, NR^bR^c, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros;

- R² se selecciona entre cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y NR^bR^c, donde cada uno de los grupos cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, (CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₈, (CH₂)_nheterocicloalquilo de 3-8 miembros, (CH₂)_narilo C₆₋₁₀ y (CH₂)_nheteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, (CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₈, (CH₂)_nheterocicloalquilo de 3-8 miembros, (CH₂)_narilo C₆₋₁₀ y (CH₂)_nheteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f;

R³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, OR^a, NR^bR^c, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, C(O)R^a,

$C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$ y SO_2R^a ;

cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

o, como alternativa, R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están
5 unidos forman un grupo seleccionado entre cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros y heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

10 R^7 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$,
15 $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f ;

25 cada uno de R^8 y R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6} ;

X se selecciona entre un enlace, $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_{q-}$, $-(CH_2)_pO(CH_2)_{q-}$, $-(CH_2)_pS(CH_2)_{q-}$, $-(CH_2)_pNR^d(CH_2)_{q-}$, $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_{q-}$, $-(CH_2)_pOC(O)(CH_2)_{q-}$, $-(CH_2)_pNR^dC(O)(CH_2)_{q-}$, $-(CH_2)_pC(O)NR^d(CH_2)_{q-}$, $-(CH_2)_pNR^dC(O)NR^d(CH_2)_{q-}$, $-(CH_2)_pNR^dSO_2(CH_2)_{q-}$ y $-(CH_2)_pSO_2NR^d(CH_2)_{q-}$;

o, como alternativa, X , R^2 y R^3 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5-6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y que contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces, y opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4
35 ó 5 sustituyentes R^f ;

R^a , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f ;

10 cada uno de R^b y R^c , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} , heteroarilo de 5-10 miembros, $C(O)R^g$, $C(O)OR^g$, $C(O)NR^iR^j$ y SO_2R^g , donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f ;

R^d , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

20 R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, CN, OH, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

R^f , en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, CN, OR^h , $OC(O)R^h$, $OC(O)OR^h$, $OC(O)NR^iR^j$, NR^iR^j , $NR^dC(O)R^h$, $NR^dC(O)OR^h$, $NR^dC(O)NR^iR^j$, $NR^dC(O)C(O)NR^iR^j$, $NR^dC(S)R^h$, $NR^dC(S)OR^h$, $NR^dC(S)NR^iR^j$, $NR^dC(NR^e)NR^iR^j$, $NR^dS(O)R^h$, $NR^dSO_2R^h$, $NR^dSO_2NR^iR^j$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $C(O)NR^iR^j$, $C(S)R^h$, $C(S)OR^h$, $C(S)NR^iR^j$, $C(NR^e)NR^iR^j$, SR^h , $S(O)R^h$, SO_2R^h , $SO_2NR^iR^j$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^k ;

35 o dos sustituyentes R^f unidos a un solo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo seleccionado entre

carbonilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo de 3-8 miembros;

R^g, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo y aralquilo C₇₋₁₁, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, OH, alcoxi C₁₋₆,
5 alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R^h, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₁ y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada
10 uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₁ y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^k;

cada uno de Rⁱ y R^j, en cada caso, se selecciona independientemente entre
15 hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₁, heteroarilo de 5-10 miembros, C(O)R^g y C(O)OR^g, donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de 3-8
20 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₁ y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, OH, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R^k, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, CN,
25 OH, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NHC(O)alquilo C₁₋₆, NHC(O)aralquilo C₇₋₁₁, NHC(O)Oalquilo C₁₋₆, NHC(O)Oaralquilo C₇₋₁₁, OC(O)alquilo C₁₋₆, OC(O)aralquilo C₇₋₁₁, OC(O)Oalquilo C₁₋₆, OC(O)Oaralquilo C₇₋₁₁, C(O)alquilo C₁₋₆, C(O)aralquilo C₇₋₁₁, C(O)Oalquilo C₁₋₆, C(O)Oaralquilo C₇₋₁₁, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, donde cada sustituyente alquilo C₁₋₆,
30 alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y aralquilo C₇₋₁₁ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre OH, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NHC(O)alquilo C₁₋₆, NHC(O)aralquilo C₇₋₁₁, NHC(O)Oalquilo C₁₋₆ y NHC(O)Oaralquilo C₇₋₁₁;

o dos sustituyentes R^k unidos a un solo átomo de carbono, junto con el
35 átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo;

- 155 -

m es 0, 1 ó 2;

n, en cada caso, es independientemente 0, 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2; y

q es 0, 1 ó 2,

5

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 0.

10

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que cada uno de R^8 y R^9 es hidrógeno.

15

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^5 y R^6 es alquilo C_{1-6} .

20

6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^5 y R^6 es metilo.

25

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo seleccionado entre cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros y heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

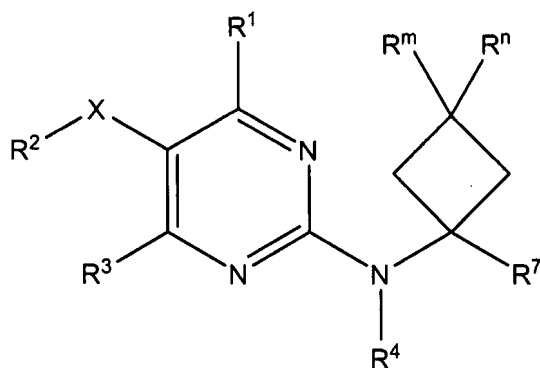
30

8. El compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

35

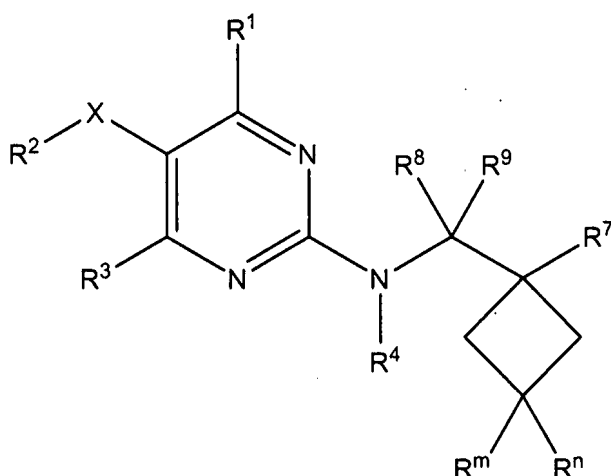
- 156 -

9. El compuesto de la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en el que uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .
10. El compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclobutilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .
11. El compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclobutilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos.
12. El compuesto de la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo seleccionado entre ciclobutilo, 3-fluorociclobutilo y 3,3-difluorociclobutilo.
13. El compuesto de la reivindicación 10, donde el compuesto es de Fórmula V(a) o V(b), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula V(a)

- 157 -



Fórmula V(b)

en las que cada uno de R^m y Rⁿ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₆.

5

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que uno de R^m y Rⁿ es hidrógeno y el otro es halógeno.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el halógeno y R⁷ están en configuración *trans* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

10

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el halógeno y R⁷ están en configuración *cis* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

15

17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en el que uno de R^m y Rⁿ es hidrógeno y el otro es flúor.

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, OC(O)NR^bR^c, NR^bR^c, NR^dC(O)R^a, NR^dC(O)OR^a, NR^dC(O)NR^bR^c, NR^dC(O)C(O)NR^bR^c, NR^dC(S)R^a, NR^dC(S)OR^a, NR^dC(S)NR^bR^c, NR^dC(NR^e)NR^bR^c, NR^dS(O)R^a, NR^dSO₂R^a, NR^dSO₂NR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, C(S)R^a, C(S)OR^a, C(S)NR^bR^c, C(NR^e)NR^bR^c, SR^a, S(O)R^a, SO₂R^a, SO₂NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₁ y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada

20

25

uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

5

19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^7 es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c ,
 10 $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo
 15 de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5
 20 sustituyentes R^f .

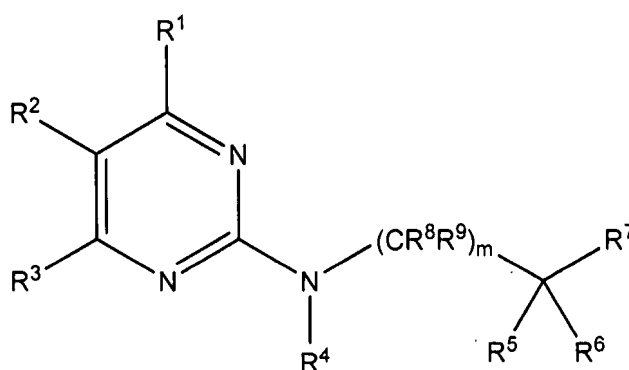
20. El compuesto de la reivindicación 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^7 es piridilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$,
 25 $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} ,
 30 heterocicloalquilo de 3-6 miembros, 3-6 miembros heterocicloalquenilo, fenilo, naftilo, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con
 35 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

21. El compuesto de la reivindicación 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^7 es 2-piridilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3-6 miembros, 3-6 miembros heterocicloalquenilo, fenilo, naftilo, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

15

22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es un enlace.

23. El compuesto de la reivindicación 22, en el que el compuesto es de Fórmula XII(a), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula XII(a).

24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$,

25

- 160 -

- $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$,
 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$,
 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$,
 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$,
5 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} ,
 $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y
 $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} ,
alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8
miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros está
10 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .
25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es heteroarilo de 5-10
miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados
15 entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$,
 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$,
 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$,
 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$,
 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$,
20 $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$,
 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$,
 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo,
 $(CH_2)_n$ naftilo y $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos
25 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} ,
 $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y
 $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5
sustituyentes R^f .
- 30 26. El compuesto de la reivindicación 25, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, en el que R^2 se selecciona entre piridilo, pirimidilo, pirazilo,
piridazilo, triazilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo,
oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno
opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre
35 halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$,

- 161 -

- $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$,
 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$,
 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$,
 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$,
5 $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$,
 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$,
 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo,
 $(CH_2)_n$ naftilo y $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos
10 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} ,
 $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y
 $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5
sustituyentes R^f .
- 15 27. El compuesto de la reivindicación 26, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, en el que R^2 se selecciona entre piridilo, pirimidilo, pirazilo,
piridazilo, triazilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo,
oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno
opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre $(CH_2)_nC(O)OR^a$ y
20 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$; y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales
seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$,
 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$,
 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$,
 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$,
25 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$,
 $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$,
 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$,
 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo,
30 $(CH_2)_n$ naftilo y $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos
alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} ,
 $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y
 $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5
sustituyentes R^f .

28. El compuesto de la reivindicación 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 se selecciona entre furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$.

5

29. El compuesto de la reivindicación 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 se selecciona entre piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, triazilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno
 10 opcionalmente sustituido con $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$, donde R^a es alquilo C_{1-6} o heterocicloalquilo de 3-8 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_n OR^a$, $(CH_2)_n OC(O)R^a$, $(CH_2)_n OC(O)OR^a$, $(CH_2)_n OC(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$, $(CH_2)_n NR^d C(O)OR^a$, $(CH_2)_n NR^d C(O)NR^b R^c$,
 15 $(CH_2)_n NR^d C(O)C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(S)R^a$, $(CH_2)_n NR^d C(S)OR^a$, $(CH_2)_n NR^d C(S)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(NR^e)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d S(O)R^a$, $(CH_2)_n NR^d SO_2 R^a$, $(CH_2)_n NR^d SO_2 NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(O)R^a$, $(CH_2)_n C(O)OR^a$, $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(S)R^a$, $(CH_2)_n C(S)OR^a$, $(CH_2)_n C(S)NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(NR^e)NR^b R^c$, $(CH_2)_n SR^a$, $(CH_2)_n S(O)R^a$, $(CH_2)_n SO_2 R^a$, $(CH_2)_n SO_2 NR^b R^c$,
 20 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(CH_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$ fenilo, $(CH_2)_n$ naftilo y $(CH_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros está
 25 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

30. El compuesto de la reivindicación 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 se selecciona entre furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$,
 30 donde R^a se selecciona entre alquilo C_{1-6} , alquil $C_{1-6}-OH$ y alquil $C_{1-6}-NH_2$, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, $(CH_2)_n OR^a$, $(CH_2)_n OC(O)R^a$, $(CH_2)_n OC(O)OR^a$, $(CH_2)_n OC(O)NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^b R^c$, $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$, $(CH_2)_n NR^d C(O)OR^a$, $(CH_2)_n NR^d C(O)NR^b R^c$,
 35 $(CH_2)_n NR^d SO_2 R^a$, $(CH_2)_n NR^d SO_2 NR^b R^c$, $(CH_2)_n C(O)R^a$, $(CH_2)_n C(O)OR^a$,

$(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(\text{CH}_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(\text{CH}_2)_n$ fenilo, $(\text{CH}_2)_n$ naftilo y $(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros.

5

31. El compuesto de la reivindicación 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 se selecciona entre indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo y benzoisoxazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo,
- 10 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$,
- 15 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(\text{CH}_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(\text{CH}_2)_n$ fenilo, $(\text{CH}_2)_n$ naftilo y $(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} ,
- 20 alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(\text{CH}_2)_n$ cicloalquilo C_{3-8} , $(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(\text{CH}_2)_n$ fenilo, $(\text{CH}_2)_n$ naftilo y $(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f .

32. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 y metilo.
- 25

33. El compuesto de la reivindicación 32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es hidrógeno.

30

34. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 y metilo.

35. El compuesto de la reivindicación 34, o una sal farmacéuticamente
- 35

- 164 -

aceptable del mismo, en el que R^3 es hidrógeno.

36. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es hidrógeno.

5

37. Un compuesto seleccionado entre los compuestos de la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 38. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 39. La composición farmacéutica de la reivindicación 38, formulándose la composición farmacéutica para administración oral, sublingual, subcutánea, parenteral, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal o intraocular.

20 40. La composición farmacéutica de la reivindicación 39, formulándose la composición farmacéutica para administración oral.

25 41. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de trastornos neuromusculares, afecciones de debilitamiento muscular, miopatías musculares, déficits relacionados con rehabilitación, enfermedad vascular periférica, enfermedad arterial periférica, fragilidad, atrofia muscular y fatiga, síndrome metabólico, síndrome de fatiga crónica y obesidad.

30 42. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), Atrofia Muscular Espinal (SMA) y miastenia grave.

35 43. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un

- 165 -

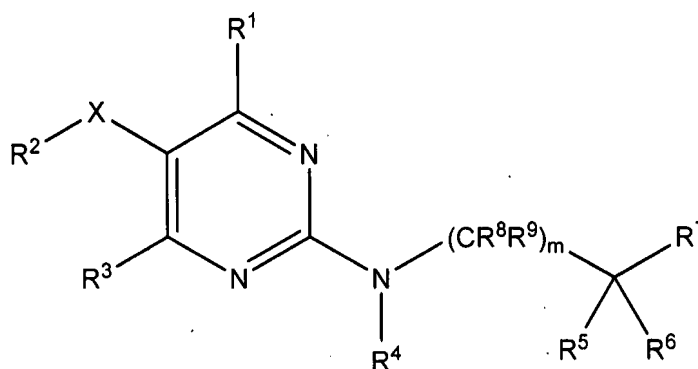
medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de enfermedad vascular periférica y enfermedad arterial periférica.

**CIERTAS AMINO-PIRIMIDINAS, COMPOSICIONES DE LAS MISMAS Y
MÉTODOS PARA EL USO DE LOS MISMOS**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Se proporcionan compuestos de Fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵,
10 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, X y m son como se definen en la presente memoria.

También se proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que
comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del
mismo.

También se proporcionan métodos de uso de un compuesto de Fórmula I, o
15 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

SECTOR: Industria farmacéutica, composiciones médicas que contienen
ingredientes orgánicos activos de piracinas no condensadas.

20

25

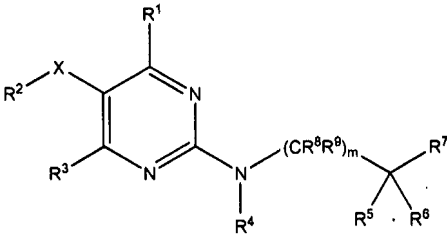
CYTOKINETICS, INC
SOLICITUD DE PATENTE PCT/US2011/033614
ARTE FINAL (2)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 24-10-12 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/327,597 61/412,299 (32) Fecha 23-04-10 10-11-10 (33) País US US (51) Int Cl: A61K 31/4965 (71) Solicitante(s): CYTOKINETICS, INC (72) Inventor(es): YANG, Zhe; MUCI, Alex, R.; WARRINGTON, Jeffrey; BERGNES, Gustave; MORGAN, Bradley P.; CHUANG, Chihyuan; ROMERO, Antonio; COLLIBEE, Scott; QIAN, Xiangping y LU, Pu-Ping. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-11-12 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 22-04-11 No. de solicitud: PCT/US2011/033614 (87) Publicación internacional Fecha: 27-10-11 No. publicación: WO 2011/133888 A1	
(54) Titulo: "CIERTAS AMINO-PIRIMIDINAS, COMPOSICIOINES DE LAS MISMAS Y MÉTODOS PARA EL USO DE LOS MISMOS"	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Se proporcionan compuestos de Fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, X y m son como se definen en la presente memoria.

También se proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporcionan métodos de uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Sector: industria farmacéutica, composiciones médicas que contienen ingredientes orgánicos activos de piracinas no condensadas.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u> X </u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____		
(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 24-10-12	
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/4965			
(71) Solicitante(s): CYTOKINETICS, INC			
(72) Inventor(es): YANG, Zhe; MUCI, Alex, R.; WARRINGTON, Jeffrey; BERGNES, Gustave; MORGAN, Bradley P.; CHUANG, Chihyuan; ROMERO, Antonio; COLLIBEE, Scott; QIAN, Xiangping y LU, Pu-Ping.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/327,597	23-04-10	US
	61/412,299	10-11-10	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-11-12		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 27-10-11	
Fecha de presentación de la solicitud: 22-04-11		No. publicación: WO 2011/133888 A1	
No. de solicitud: PCT/US2011/033614			
(54) Título: CIERTAS AMINO-PIRIMIDINAS, COMPOSICIONES DE LAS MISMAS Y MÉTODOS PARA EL USO DE LOS MISMOs.			



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 24-10-12

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/4965

(71) Solicitante(s): **CYTOKINETICS, INC**

(72) Inventor(es): YANG, Zhe; MUCI, Alex, R.; WARRINGTON, Jeffrey; BERGNES, Gustave; MORGAN, Bradley P.; CHUANG, Chihyuan; ROMERO, Antonio; COLLIBEE, Scott; QIAN, Xiangping y LU, Pu-Ping.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/327,597	23-04-10	US
	61/412,299	10-11-10	US

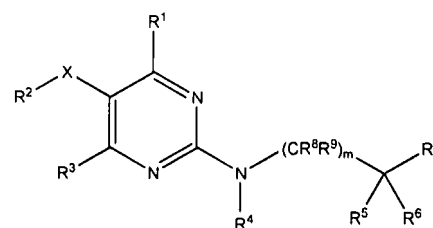
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-11-12

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 22-04-11
No. de solicitud: **PCT/US2011/033614**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **27-10-11**

No. Publicación: **WO 2011/133888 A1**

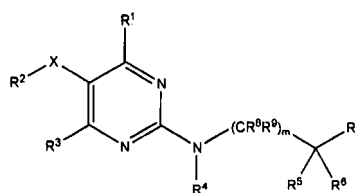


(54) Título: **CIERTAS AMINO-PIRIMIDINAS, COMPOSICIONES DE LAS MISMAS Y MÉTODOS PARA EL USO DE LOS MISMOS.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Se proporcionan compuestos de Fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, X y m son como se definen en la presente memoria.

También se proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporcionan métodos de uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Sector: industria farmacéutica, composiciones médicas que contienen ingredientes orgánicos activos de piracinas no condensadas.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 October 2011 (27.10.2011)(10) International Publication Number
WO 2011/133888 A1

PCT

(51) International Patent Classification:
A61K 31/4965 (2006.01)

Foster City, California (US). LU, Pu-Ping [US/US]; Foster City, California (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2011/033614

(74) Agents: STEVENS, Lauren et al.; Foley & Lardner LLP, 975 Page Mill Road, Palo Alto, California 94304-1013 (US).

(22) International Filing Date:
22 April 2011 (22.04.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/327,597 23 April 2010 (23.04.2010) US
61/412,299 10 November 2010 (10.11.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US): CY-TOKINETICS, INC. [US/US]; 280 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): YANG, Zhe [US/US]; Daly City, California (US). MUCI, Alex R. [US/US]; San Francisco, California (US). WARRINGTON, Jeffrey [CA/US]; 1936 Playa Street, San Mateo, California 94403 (US). BERGNES, Gustave [US/US]; Pacifica, California (US). MORGAN, Bradley P. [US/US]; Moraga, California (US). CHUANG, Chihyuan [US/US]; Millbrae, California (US). ROMERO, Antonio [US/US]; 1309 Newbridge Avenue, San Mateo, California 94401 (US). COLLIBEE, Scott [US/US]; San Carlos, California (US). QIAN, Xiangping [US/US];

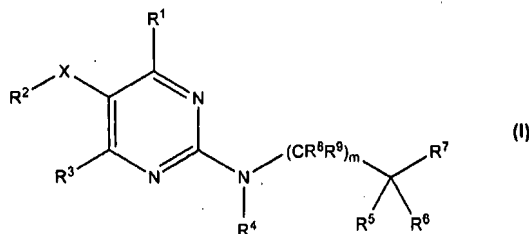
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

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

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: CERTAIN AMINO-PYRIMIDINES, COMPOSITIONS THEREOF, AND METHODS FOR THEIR USE

(57) Abstract: Provided are compounds of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, X and m are as defined herein. Also provided is a pharmaceutically acceptable composition comprising a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Also provided are methods of using a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

PCT/US2011/033614 28.06.2011

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 098828-6210	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 11/33614	International filing date (day/month/year) 22 April 2011 (22.04.2011)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23 April 2010 (23.04.2010)
Applicant CYTOKINETICS, INC.		

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

This international search report consists of a total of 3 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

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

4. With regard to the title,

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

5. With regard to the abstract,

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

6. With regard to the drawings,

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

PCT/US2011/033614 28.06.2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/33614

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 17-36 and 38-43
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

PCT/US2011/033614 28.06.2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/33614

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/4965 (2011.01)

USPC - 514/255.06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
USPC: 514/255.06Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 514/248-249, 252.1 (see search terms below)Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Electronic Database Searched: PUBWEST (PGPUB, EPAB, JPAB, USPT). Search Terms Used: Pyrimidine derivative, amino pyrimidine, cyclobutyl near20 pyrimidine, cycloalkyl

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 7,652,009 B2 (Kim et al.) 26 January 2010 (20.01.2010) especially col 119, in 4-18, compound of formula	1-16 and 37
Y	US 6,780,869 B1 (Green et al.) 24 August 2004 (24.08.2004) especially col 1, in 38-55	1-16 and 37
A	US 7,157,455 B2 (Bartkovitz et al.) 02 January 2007 (02.01.2007) entire document	1-16 and 37

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
21 June 2011 (21.06.2011)

Date of mailing of the international search report

28 JUN 2011

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201Authorized officer:
Lee W. YoungPCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

PCT/US2011/033614 28.06.2011

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: LAUREN STEVENS
FOLEY & LARDNER LLP
975 PAGE MILL ROAD
PALO ALTO, CA 94304-1013

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) 28 JUN 2011

Applicant's or agent's file reference
098828-6210

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US 11/33614

International filing date (day/month/year)

22 April 2011 (22.04.2011)

Priority date (day/month/year)

23 April 2010 (23.04.2010)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

IPC(8) - A61K 31/4965 (2011.01)

USPC - 514/255.06

Applicant CYTOKINETICS, INC.

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion

21 June 2011 (21.06.2011)

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

PCT/US2011/033614 28.06.2011

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITYInternational application No.
PCT/US 11/33614

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
- ☒ the international application in the language in which it was filed.
- ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a)).
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
- a. (means)
- ☐ on paper
- ☐ in electronic form
- b. (time)
- ☐ in the international application as filed
- ☐ together with the international application in electronic form
- ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 11/33614

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

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

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 17-36 and 38-43

because:

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

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 17-36 and 38-43 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Claims 17-36 and 38-43 are improper multiple dependent claims because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 17-36 and 38-43

- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).

- ☐ See Supplemental Box for further details.

PCT/US2011/033614 28.06.2011

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 11/33614

Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement		
1. Statement			
Novelty (N)	Claims	1-16 and 37	YES
	Claims	NONE	NO
Inventive step (IS)	Claims	NONE	YES
	Claims	1-16 and 37	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-16 and 37	YES
	Claims	NONE	NO
2. Citations and explanations:			
Claim 1-16 and 37 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 7,652,009 B2 to Kim et al. (hereafter 'Kim') in view of US 6,780,869 B1 to Green et al. (hereafter 'Green'). Regarding claims 1-2 and 13, Kim teaches a compound of Formula I or V(a), wherein: R1 is selected hydrogen; R2 is selected from C6-aryl substituted with Rf substituent, Rf = C10 heteroaryl; R3 is selected from hydrogen; R4 is selected from hydrogen; R7 is C6 aryl; m = 0; X is a bond (col 119, in 4-18, compound of formula), but does not specifically teach R5 and R6 together with the carbon atom to which they are bound form a group selected from C4 cycloalkyl. However, Green teaches R5 and R6 together with the carbon atom to which they are bound form a group selected from C4 cycloalkyl (col 1, in 38-55, when R1 is H and R2 is C4 cycloalkyl). It would have been obvious to one of skill in the art to combine these references and modify the pyrimidine compound of formula as taught by Kim by introducing a cyclobutyl substituent as taught by Green because Kim and Green teaches pyrimidine derivatives as pharmaceutical agents. Regarding claims 3-4, neither Kim nor Green teaches a compound with m = 1 and R8-R9 are each hydrogen. It would have been obvious to one of skill in the art to identify a compound with a methylene bridge (m = 1 and R8-R9 are hydrogen) between amino group and aryl group in order to decrease the steric hindrance of the molecule for increased reactivity. Regarding claims 5-6, Green teaches a compound wherein R5 and R6 are each C1-6 alkyl (col 1, in 38-55, when R1 and R2 is C1 alkyl). Regarding claims 7-12, Green teaches a compound, wherein R5 and R6 together with the carbon atom to which they are bound form a group selected from C4 cycloalkane (col 1, in 38-55, when R1 is hydrogen and R2 is C4 cycloalkane). Regarding claim 14, Green teaches a compound, wherein both of Rm and Rn is hydrogen (col 1, in 38-55, when R1 is hydrogen and R2 is C4 cycloalkane), but does not teach one of Rm or Rn is halogen. It would have been obvious to one of skill in the art to replace one of the hydrogen with a strong electronegative element such as halogen in order to provide cycloalkyl substituent more electron deficient for electrophilic reaction. Regarding claims 15-16, Green does not specifically teach R7 is cis or trans configuration. It would have been obvious to one of skill in the art to identify cis or trans confirmation of R7 substituent by measuring optical rotation of the compound. Regarding claim 37, these compounds would have been obvious based on the same reasons set forth above as to claim 1. Claims 1-16 and 37 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.			

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-09-08-517
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

LINDA PHILLIPS
Comisión # 1497764
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
Mi Comisión Expira el 26 de julio de 2008

Estado de California
Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Linda Phillips
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Linda Phillips, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 16 de febrero de 2005
7. por el Sub-Secretario de Estado, Estado de California
8. No. 227768

TRADUCTORA OFICIAL
1177/89 MINJUSTICIA
[Signature]
ATAESCOOBARDETAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Santa
095249
Seabon
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAR -3 A 9 17
uas
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California

10. Firma: (ilegible)
Kevin Shelley
Secretario de Estado
Por: (firma: ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 2 de marzo de 2005,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 del 15 de agosto de 1989; Ministerio de Justicia, República de
Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Los abajo firmados,

Cytokinetics, Inc.

Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en

280 East Grand Avenue
South San Francisco, California 94080
Estados Unidos de America.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado 23 Diciembre, 2004.

The undersigned,

Cytokinetics, Inc.

A Corporate organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America.
domiciled at

280 East Grand Avenue
South San Francisco, California 94080
United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

Date:

Jay K. Truitt
12/23/2004

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

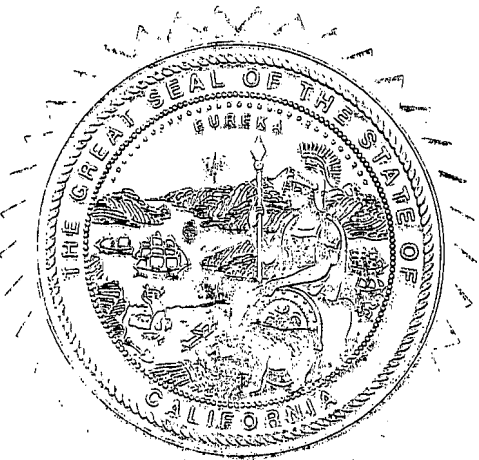
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Linda Phillips*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Linda Phillips, Notary Public,*
State of California

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 16th day of February 2005*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. No. 227768
9. Seal/Stamp:

10. Signature



Kevin Shelley
KEVIN SHELLEY
Secretary of State



BY _____

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de California {ss
Condado de San Mateo

Hoy 23 de Diciembre de 2004, compareció
Jay K. Trautman

, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Vice Presidente de Tecnología

de Cytokinetics Inc.

la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
South San Francisco, Condado de San Mateo

, Estado de California, Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social; conforme a las leyes del Estado de
California, Estados Unidos de América;

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Dover

, Estado de Delaware, con fecha 5 Agosto, 1997
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of California {ss
County of San Mateo

On this 23 day of December, 2004,
personally

came Jay K. Trautman

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the Vice
President, Technology of Cytokinetics,
Inc.

, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Delaware, United States
of America, domiciled at the City of South San Francisco
County of San Mateo, State of California,
United States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the State
of California, United States of America; that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Dover, State of Delaware, under date of
August 5, 1997, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

Linda Phillips

Linda Phillips, Notary Public



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0090310

Bogotá D.C., Septiembre 03 de 2012 - 16:49:48

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455230661	03/09/2012	17.637.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-189881- -00000-0000

Fecha: 2012-10-24 16:08:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 186

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 3 de 2012 - 16:50:15



No. 12-189881- -00000-0000

Fecha: 2012-10-24 16:08:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 186



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Descripción de la invención
☐ Dibujos de ser estos pertinentes
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- 1 ☒ Indicación que se solicita una PCT
2 ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐ Dibujos de ser estos pertinentes
186. ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐