



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-041774-00000-0000

Fecha: 2014-02-27 13:51:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO MODULADORES DEL TRANSPORTE NUCLEAR Y
USOS DE LOS MISMOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE KARYOPHARM THERAPEUTICS, INC.

DOMICILIO Natick, Massachusetts, Estados Unidos de América

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO
COD. 4134

22. BOGOTÁ, D.C., 27 DE FEBRERO DE 2014



No. 14-041774- -00000-0000

Fecha: 2014-02-27 13:51:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

sivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	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/US2012/048368	Fecha 26/07/2012
Publicación Internacional No.		WO/2013/019561	Fecha 07/02/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
MODULADORES DEL TRANSPORTE NUCLEAR Y USOS DE LOS MISMOS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
KARYOPHARM THERAPEUTICS, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN 2 Mercer Road,		No. TELÉFONO	
CIUDAD Natick		CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO Massachusetts 01760		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Estados Unidos de América	
PAÍS DE RESIDENCIA Estados Unidos de América			
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. SANDANAYAKA		Vincent P.	Estados Unidos de América
2. SHACHAM		Sharon	Israel
3. KAUFFMAN		Michael	Israel
4. SHECHTER		Sharon	Israel
5. MCCAULEY		Dilara	Estados Unidos de América
6. LANDESMAN		Yosef	Estados Unidos de América
7. SENAPEDIS		William	Estados Unidos de América
8. SAINT-MARTIN		Jean-Richard	Estados Unidos de América
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Estados Unidos de América	Massachusetts 01532	Northboro	10 Laurel Avenue
2. Estados Unidos de América	Massachusetts 02459	Newton	15 Bontempo Road
3. Estados Unidos de América	Massachusetts 02459	Newton	15 Bontempo Road
4. Estados Unidos de América	Massachusetts 01810	Andover	18 Ivy Lane
5. Estados Unidos de América	Massachusetts 02141	Cambridge	85 Gore Street
6. Estados Unidos de América	Massachusetts 02445	Brookline	260 Tappan Street
7. Estados Unidos de América	Massachusetts 02135	Brighton	364 Washington Street, Unit 6a
8. Estados Unidos de América	Massachusetts 02368	Randolph	19 Decota Drive
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	REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RUBIO CAMACHO		HUMBERTO	C.C. 17'192.062 T.P. 50.007
DIRECCIÓN Carrera 7 # 74-64 Oficina 506		No. TELÉFONO 3132408	
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO mail@rubiolawyers.com	
PAÍS Colombia		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
Estados Unidos de América		US	61/513,432 29/07/2011
Estados Unidos de América		US	61/513,428 29/07/2011
Estados Unidos de América		US	61/653,588 31/05/2012

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 ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
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.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° <u>14-0022541</u> <u>14-0022543</u>	Fecha <u>27/02/2014</u> <u>27/02/2014</u>
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
 FIRMA HUMBERTO RUBIO CAMACHO NOMBRE DEL FIRMANTE <u>17'192.062</u> DOCUMENTACIÓN DE IDENTIFICACIÓN <u>50.007 C.S.J.</u> TARJETA PROFESIONAL			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: <u>211</u>		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>31</u>		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: <u>7</u>		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. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☒ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☒ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0022541

Bogotá D.C., Febrero 27 de 2014 - 11:22:29

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO & CIA ABOGADOS LTDA

NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650546956	27/02/2014	6.293.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-041774- -00000-0000

Fecha: 2014-02-27 13:51:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

PATENTE

PCT/US2012/048368

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

Febrero 27 de 2014 - 11:22:31

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0022543

Bogotá D.C., Febrero 27 de 2014 - 11:22:29

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO & CIA ABOGADOS LTDA

NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650546956	27/02/2014	6.293.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
21	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	651.000.00
				<u>\$651.000.00</u>

SON: **SEISCIENTOS CINCUENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-041774- -00000-0000

Fecha: 2014-02-27 13:51:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

EXCEDENTE DE REIVINDICACION

PCT/US2012/048368

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

, Febrero 27 de 2014 - 11:22:31

5

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

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☒

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

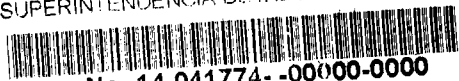
- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ 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 ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-041774-00000-0000

Fecha: 2014-02-27 13:51:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

MODULADORES DEL TRANSPORTE NUCLEAR Y USOS DE LOS MISMOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Los Estados Unidos con N° 61/513.428, presentada el 29 de julio de 2011, la solicitud provisional de Los Estados Unidos con N° 61/513.432, presentada el 29 de julio de 2011, y la solicitud provisional de Los Estados Unidos con N° 61/653.588, presentada el 31 de mayo de 2012. El contenido de las solicitudes anteriores se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las células de la mayoría de las neoplasias malignas sólidas y hematológicas principales en seres humanos presentan una localización celular anómala de una diversidad de proteínas oncogénicas, proteínas supresoras tumorales y reguladores del ciclo celular (Cronshaw et al. 2004, Falini et al 2006). Por ejemplo, determinadas mutaciones en p53 conducen a la localización en el citoplasma en lugar de en el núcleo. Esto da como resultado la pérdida de la regulación normal del crecimiento, a pesar de la función supresora tumoral intacta. En otros tumores, la p53 de tipo silvestre se secuestra en el citoplasma o se degrada rápidamente, conduciendo de nuevo a la pérdida de su función supresora. El restablecimiento de la localización nuclear apropiada de la proteína p53 funcional puede normalizar algunas propiedades de las células neoplásicas (Cai et al. 2008; Hoshino et al 2008; Lain et al 1999a; Lain et al 1999b; Smart et al 1999), puede restablecer la sensibilidad de las células cancerosas frente a agentes perjudiciales del ADN (Cai et al. 2008) y puede conducir a la regresión de tumores establecidos (Sharpless & DePinho 2007, Xue et al. 2007). Se han obtenido datos similares para otras proteínas supresoras tumorales, tales como las proteínas de cabeza de tenedor (forkhead) (Turner y Sullivan 2008) y c-Abl (Vignari y Wang 2001). Además, la localización anómala de diversas proteínas supresoras tumorales y reguladoras del crecimiento puede estar implicada en la patogénesis de enfermedades autoinmunes (Davis 2007, Nakahara 2009). La inhibición de CRM1 puede proporcionar utilidades particularmente interesantes en síndromes de cáncer familiar (por ejemplo, en Síndrome de Li-Fraumeni debido a la pérdida de un alelo de p53, síndromes de cáncer BRCA1 o 2), en los que las proteínas supresoras tumorales (PST) están deleccionadas o funcionan mal y en los que el aumento de los niveles de las PST por la administración sistémica (o local) de inhibidores de CRM1 podría ayudar a restablecer la función supresora tumoral normal.

Las proteínas específicas y los ARN se transportan dentro y fuera del núcleo mediante moléculas transportadoras especializadas, que se clasifican como importinas, si estas transportan las moléculas en el núcleo, y como

exportinas si estas transportan las moléculas fuera del núcleo (Terry et al. 2007; Sorokin et al 2007). Las proteínas que se transportan dentro o fuera del núcleo contienen secuencias de importación/localización nuclear (SLN) o secuencias de exportación nuclear (SEN), que las permiten interaccionar con los transportadores pertinentes. La proteína de Mantenimiento de la Región Cromosómica 1 (Crm1 o CRM1), que también se denomina exportina-1 o Xpo1, es una exportina trascendental.

La sobreexpresión de Crm1 se ha descrito en diversos tumores, incluyendo el cáncer de ovario humano (Noske et al. 2008), cáncer de cuello uterino (van der Watt et al. 2009), cáncer pancreático (Huang et al. 2009), carcinoma hepatocelular (Pascale et al. 2005) y osteosarcoma (Yao et al. 2009) y en estos tipos de tumores se correlaciona independientemente con malos resultados clínicos.

La inhibición de Crm1 bloquea el éxodo de las proteínas supresoras tumorales y/o reguladores del crecimiento tales como p53, c-Abl, p21, p27, pRb, BRCA1, IκB, ICp27, E2F4, KLF5, YAP1, ZAP, KLF5, HDAC4, HDAC5 o proteínas de cabeza de tenedor (por ejemplo, FOXO3a) desde el núcleo que está asociado con la expresión de genes, proliferación celular, angiogénesis y epigenética. Se ha observado que los inhibidores de Crm1 inducen la apoptosis en células cancerosas incluso en presencia de señales de activación oncogénica o estimulantes del crecimiento, aunque moderadamente en células normales (no transformadas). En la mayoría de estudios de inhibición de Crm1 se ha utilizado la Leptomicina B (LMB), un producto natural, inhibidor de Crm1. La propia LMB es muy tóxica para las células neoplásicas, pero se tolera mal, con una notable toxicidad gastrointestinal en animales (Roberts et al. 1986) y en seres humanos (Newlands et al. 1996). La derivatización de la LMB para mejorar las propiedades de tipo farmacológicas conduce a compuestos que conservan la actividad antitumoral y se toleran mejor en modelos tumorales animales (Yang et al. 2007, Yang et al. 2008, Mutka et al. 2009). Por lo tanto, los inhibidores de la exportación nuclear podrían tener efectos beneficiosos en trastornos neoplásicos y en otros trastornos proliferativos.

Además de proteínas supresoras tumorales, la Crm1 también exporta diversas proteínas clave que están implicadas en muchos procesos inflamatorios. Estas incluyen IκB, NF-κB, Cox-2, RXRα, Commd1, HIF1, HMGB1, FOXO, FOXP y otras. La familia del factor nuclear kappa B (NF-κB/rel) de activadores transcripcionales, denominada por el descubrimiento de que dirige la expresión génica de la kappa inmunoglobulina, regula la expresión del ARNm de diversos genes implicados en inflamación, proliferación, inmunidad y supervivencia celular. En condiciones basales, un inhibidor de proteína de NF-κB, denominado IκB, se une al NF-κB en el núcleo y el complejo IκB-NF-κB convierte al NF-κB en inactivo para la función transcripcional. En respuesta a estímulos inflamatorios, IκB se

disocia del complejo I κ B-NF- κ B, que libera NF- κ B y desenmascara su fuerte actividad transcripcional. Muchas señales que activan al NF- κ B lo hacen dirigiendo I κ B a la proteólisis (la fosforilación de I κ B hace que se “marque” para la ubiquitinación y proteólisis posterior). El complejo I κ Ba-NF- κ B nuclear puede exportarse al citoplasma mediante la Crm1 donde este se disocia y el NF- κ B puede reactivarse. El I κ B ubiquitinado también puede disociarse del complejo NF- κ B, restableciendo la actividad transcripcional de NF- κ B. La inhibición de la exportación inducida por Crm1, en neutrófilos humanos y en células similares a macrófagos (U937), por la LMB no solamente da como resultado la acumulación del complejo I κ Ba-NF- κ B nuclear, transcripcionalmente inactivo, sino que también impide la activación inicial de NF- κ B incluso después de estimulación celular (Ghosh 2008, Huang 2000). En un estudio diferente, el tratamiento con LMB inhibió la unión del ADN al NF- κ B inducida por IL-1 β (la primera etapa en la activación transcripcional de NF- κ B), la expresión de IL-8 y la expresión de moléculas de adhesión intracelular en células endoteliales microvasculares pulmonares (Walsh 2008). COMMD1 es otro inhibidor nuclear de la actividad transcripcional tanto de NF- κ B como del factor 1 inducible por hipoxia (HIF1). El bloqueo de la exportación nuclear de COMMD1 inhibiendo Crm1 da como resultado la inhibición aumentada de la actividad transcripcional de NF- κ B y de HIF1 (Muller 2009).

Crm1 también media en el transporte del receptor X retinoide α (RXR α). El RXR α se expresa altamente en el hígado y desempeña una función importante en la regulación de ácidos biliares, colesterol, ácidos grasos, esteroides y en el metabolismo y homeostasis de xenobióticos. Durante la inflamación del hígado, los niveles nucleares del RXR α se reducen significativamente, principalmente debido a la exportación nuclear por Crm1 de RXR α mediada por inflamación. LMB puede impedir el aumento citoplásmico inducido por IL-1 β en niveles de RXR α en células derivadas de hígado humano (Zimmerman 2006).

El papel de la exportación nuclear mediada por Crm1 en la señalización de NF- κ B, HIF-1 y RXR α , sugiere que el bloqueo de la exportación nuclear puede ser posiblemente beneficioso en muchos procedimientos inflamatorios a través de tejidos y órganos múltiples incluyendo la vasculatura (vasculitis, arteritis, polimialgia reumática, aterosclerosis), dermatológicos (véase a continuación), reumatológicos (artritis reumatoide y relacionadas, artritis psoriásica, espondiloartropatías, artropatías cristalinas, lupus eritematoso sistémico, enfermedades mixtas del tejido conectivo, síndromes miosíticos, dermatomiositis, miositis con cuerpos de inclusión, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, síndrome de Sjogren, escleroderma y síndromes solapantes, etc.).

La inhibición de CRM1 influye en la expresión génica inhibiendo/activando

varios factores de transcripción como ICp27, E2F4, KLF5, YAP1, ZAP.

La inhibición de Crm1 tiene posibles efectos terapéuticos frente a muchos síndromes dermatológicos incluyendo dermatosis inflamatorias (dermatitis atópica, alérgica, dermatitis química, psoriasis), daños ocasionados por el sol (daños por ultravioleta/UV) e infecciones. La inhibición de CRM1, mejor estudiada con LMB, 5 mostró efectos mínimos sobre queratinocitos normales y ejerció actividad antiinflamatoria sobre queratinocitos sometidos a UV, TNF α u otros estímulos inflamatorios (Kobayashi & Shinkai 2005, Kannan & Jaiswal 2006). La inhibición de Crm1 también regula positivamente NRF2 (factor 2 relacionado con el factor 10 nuclear eritroide), que protege a los queratinocitos (Schafer et al. 2010, Kannan & Jaiswal 2006) y a otros tipos de células (Wang et al. 2009) de daños oxidativos. La LMB induce apoptosis en queratinocitos infectados con cepas del papilomavirus humano (PVH) oncogénico tales como PVH16, pero no en queratinocitos no infectados (Jolly et al. 2009).

15 Crm1 también media el transporte de proteínas neuroprotectoras clave que pueden ser útiles en enfermedades neurodegenerativas que incluyen enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica. Por ejemplo, (1) forzando la retención nuclear de reguladores neuroprotectores clave tales como NRF2 (Wang 2009), FOXA2 (Kittappa et al. 2007), estacionamiento en 20 células neuronales y/o (2) inhibiendo la actividad transcripcional de NF κ B secuestrando I κ B en el núcleo en células gliales, la inhibición de Crm1 podría disminuir o prevenir la muerte celular neuronal encontrada en estas enfermedades. También existen pruebas que relacionan la proliferación de células gliales anómalas con anomalías en los niveles de CRM1 o la función de CRM1 25 (Shen 2008).

La exportación nuclear intacta, principalmente mediada a través de CRM1, también se requiere para la maduración intacta de muchos virus. Los virus, en los que la exportación nuclear, y/o la propia CRM1 se ha implicado en su ciclo de vida incluyen el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), adenovirus, retrovirus 30 simio de tipo 1, virus de la enfermedad de Borna, virus de la gripe (cepas normales así como las cepas H1N1 y H5N1 aviar), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), papilomavirus humano (PVH), virus sincitial respiratorio (VSR), Dungee, coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave, virus de la fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental, virus del herpes simple (VHS), citomegalovirus 35 (CMV) y poliomavirus de células de Merkel (VCM). (Bhuvanakantham 2010, Cohen 2010, Whittaker 1998). Se espera descubrir, en un futuro, otras infecciones virales dependientes de exportación nuclear intacta.

La proteína Rev del VIH-1, que transita a través del nucleolo y se desplaza entre el núcleo y el citoplasma, facilita la exportación de transcritos del VIH no 40 cortados ni empalmados e individualmente cortados y empalmados que contienen

ARN de Elementos de Respuesta a Rev (ERR) mediante la ruta de exportación de CRM1. La inhibición del transporte de ARN mediado por Rev usando inhibidores de CRM1, tales como LMB o PKF050-638, puede detener el proceso transcripcional del VIH-1, inhibir la producción de nuevos viriones del VIH-1 y por lo tanto reducir los niveles del VIH-1 (Pollard 1998, Daelemans 2002).

El virus del dengue (VDEN) es el agente causante de la enfermedad viral común transmitida por artrópodos, la fiebre del Dengue (FD), y su fiebre hemorrágica del Dengue (FHD) más grave y posiblemente mortífera. La FHD parece ser el resultado de una respuesta inflamatoria sobre exuberante frente al VDEN. La NS5 es la proteína más grande y más conservada del VDEN. La proteína CRM1 regula el transporte de la proteína NS5 desde el núcleo al citoplasma, donde se median la mayoría de las funciones de NS5. La inhibición de la exportación de NS5 mediada por CRM1 da como resultado una cinética modificada de la producción del virus y reduce la inducción de la quimiocina inflamatoria, la interleucina-8 (IL-8), presentando una nueva vía para el tratamiento de enfermedades producidas por el VDEN y otros flavivirus importantes desde el punto de vista médico incluyendo el virus de la hepatitis C (Rawlinson 2009).

Otras proteínas de unión a ARN codificadas por virus que usan la CRM1 para salir del núcleo incluyen la proteína tegumentaria del VHS de tipo 1 (VP13/14, o hUL47), la proteína pp65 del CMV humano, la Proteína ORF 3b del Coronavirus del SRAG (Síndrome Respiratorio Agudo Grave) y la proteína de la matriz (M) del VSR (virus sincitial respiratorio) (Williams 2008, Sanchez 2007, Freundt 2009, Ghildyal 2009).

Curiosamente, muchos de estos virus están asociados con tipos específicos de cáncer humano incluyendo carcinoma hepatocelular (CHC) debido a infección crónica por el VHB o VHC, cáncer de cuello uterino debido al PVH, y carcinoma de células de Merkel asociado con el CMV. Los inhibidores de CRM1 podrían por lo tanto tener efectos beneficiosos tanto en procesos infecciosos virales así como en procesos de transformación neoplásica debido a estos virus.

La CRM1 controla la localización nuclear y por lo tanto la actividad de enzimas metabolizantes de ADN múltiples incluyendo histona deacetilasas (HDAC), histona acetiltransferasas (HAT) e histona metiltransferasas (HMT). La supresión de la hipertrofia cardiomiocítica con inhibidores de CRM1 irreversibles se ha demostrado y se piensa que está asociada a retención (y activación) nuclear de la HDAC 5, una enzima que se sabe que suprime un programa genético hipertrófico (Monovich et al. 2009). Por tanto, la inhibición de la CRM1 puede tener efectos beneficiosos en síndromes hipertróficos, incluyendo determinadas formas de insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías hipertróficas.

La CRM1 también se ha relacionado con otros trastornos. El trastorno de Leber, un trastorno hereditario caracterizado por degeneración de células del

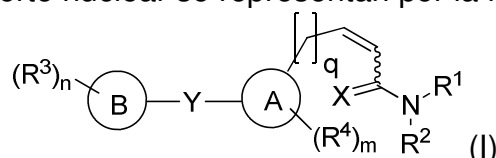
ganglio de la retina y pérdida visual, se asocia con inacción del cambio de CRM1 (Gupta N 2008). También existen pruebas que relacionan trastornos neurodegenerativos con anomalías en el transporte nuclear.

Hasta la fecha, sin embargo, molécula pequeña, inhibidores de Crm1 de tipo fármaco son poco comunes para su uso *in vitro* e *in vivo*.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos o sales farmacéuticamente aceptables útiles como moduladores del transporte nuclear. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y métodos para el uso de dichos compuestos y composiciones en el tratamiento de diversos trastornos, tales como trastornos o afecciones asociados con respuestas celulares anómalas desencadenadas por un transporte nuclear inapropiado.

En una realización de la invención, los compuestos útiles como moduladores del transporte nuclear se representan por la fórmula I:



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, siendo cada variable como se define y describe en el presente documento.

Otra realización de la invención es una composición que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Aún otra realización de la invención es un método para tratar un trastorno asociado con la actividad de CRM1, comprendiendo el método administrar a un sujeto que necesita de ello una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención es el uso de un compuesto de la invención para tratar un trastorno asociado con la actividad de CRM1 en un sujeto.

Otra realización de la invención es el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno asociado con la actividad de CRM1 en un sujeto.

Los moduladores del transporte nuclear de la presente invención, y sales farmacéuticamente aceptables y/o composiciones de los mismos, proporcionan una exposición *in vivo* excelente tal como se mide mediante AUC en ratón, rata, perro y mono, mientras que presentan bajos niveles de penetración cerebral. Por tanto, los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables y/o composiciones de los mismos, son útiles para el tratamiento de

diversas enfermedades, trastornos o afecciones, asociados con respuestas celulares anómalas desencadenadas por un transporte nuclear inadecuado. Tales enfermedades, trastornos o afecciones incluyen las descritas en el presente documento. Los compuestos proporcionados por la invención también son útiles para el estudio de la modulación del transporte nuclear en fenómenos biológicos y patológicos; para el estudio de las rutas de transducción de señal intracelular mediadas por quinasas; y para la evaluación comparativa de moduladores del transporte nuclear.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIGURA 1 es una gráfica del volumen tumoral medio en función del tiempo y muestra el efecto de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto 1) sobre el volumen tumoral en un modelo de xenoinjerto de ratón de HCT-116.

La FIGURA 2A es imágenes de inmunotransferencias de tipo Western y muestra la cantidad de p53, p21, PARP de longitud completa (FL) y PARP escindida, y lámina B en la fracción citoplasmática de un extracto de proteína de células HCT-116 en diversos momentos antes y después del tratamiento con Compuesto 1.

La FIGURA 2B es imágenes de inmunotransferencias de tipo Western y muestra la cantidad de p53, p21, PARP de longitud completa (FL) y PARP escindida, y lámina B en la fracción nuclear de un extracto de proteína de células HCT-116 en diversos momentos antes y después del tratamiento con Compuesto 1.

La FIGURA 3A es imágenes de inmunotransferencias de tipo Western y muestra la cantidad de pRb, pRB fosforilada (pRb^{phos}), y lámina B en la fracción citoplasmática de un extracto de proteína de células HCT-116 en diversos momentos antes y después del tratamiento con Compuesto 1.

La FIGURA 3B es imágenes de inmunotransferencias de tipo Western y muestra la cantidad de pRb, pRB fosforilada (pRb^{phos}), y lámina B en la fracción nuclear de un extracto de proteína de células HCT-116 en diversos momentos antes y después del tratamiento con Compuesto 1.

La FIGURA 4A es una gráfica de puntuación de EAE en función del tiempo y muestra el efecto de diversas cantidades de Compuesto 1 sobre la puntuación de EAE en el modelo de EAE de esclerosis múltiple.

La FIGURA 4B es una gráfica de peso corporal en función del tiempo y muestra el efecto de diversas cantidades de Compuesto 1 sobre el peso corporal en el modelo de EAE de esclerosis múltiple.

La FIGURA 5 muestra los resultados de clasificación FACS de linfocitos para un subconjunto de ratones en el día 26 del modelo de EAE que se describe en el presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las nuevas características de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia después del examen de la siguiente descripción detallada de la invención. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción
5 detallada de la invención y los ejemplos específicos presentados, aunque indicando ciertas realizaciones de la presente invención, se proporcionan únicamente con propósitos ilustrativos puesto que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención se volverán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción detallada de la invención
10 y las reivindicaciones que la siguen.

Definiciones

Los compuestos de esta invención incluyen los descritos anteriormente de forma general, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies desveladas en el presente documento. Como se usa en la presente
15 memoria, las siguientes definiciones se aplicarán a menos que se indique otra cosa. Para los propósitos de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry y Physics, 75th Ed. Además, se describen principios generales de química orgánica en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University
20 Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, el contenido completo de los mismos se incorpora en el presente documento por referencia.

A menos que se especifique otra cosa en la presente memoria descriptiva, la nomenclatura usada en la presente memoria descriptiva sigue generalmente los
25 ejemplos y reglas indicadas en Nomenclature of Organic Chemistry, Secciones A, B, C, D, E, F y H, Pergamon Press, Oxford, 1979, que se incorporan por referencia en el presente documento por sus nombre estructurales químicos ejemplares y reglas sobre el nombrado de estructuras químicas. Opcionalmente, un nombre de un compuesto puede generarse usando un programa de nombramiento de
30 químicos: ACD/ChemSketch, Versión 5.09/Septiembre 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canadá.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (por ejemplo, como se describe en: E. L. Eliel y S. H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York,
35 1994, páginas 1119-1190), y aparecen como racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros individuales o enantiómeros, con todos los posibles isómeros y mezclas de los mismos, incluyendo isómeros ópticos, incluyéndose en la presente invención.

La expresión "alifático" o "grupos alifático", como se usa en la presente
40 memoria, representa un radical hidrocarburo que puede ser de cadena lineal (es

decir, no ramificada), ramificado o cíclico (incluyendo policíclicos condensados, puenteados y espirocondensados). Un grupo alifático puede ser saturado o puede contener una o más unidades de insaturación, pero no es aromático. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1–6 átomos de carbono.

5 Sin embargo, en algunas realizaciones, un grupo alifático contiene 1–10 o 2–8 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1–4 átomos de carbono y en algunas realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1–3 átomos de carbono. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, alquenilo y alquinilo lineales o ramificados, e híbridos de
10 los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término “alquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático saturado, de cadena lineal o ramificada. En un aspecto, un grupo alquilo contiene 1-10 o 2-8 átomos de carbono. Alquilo incluye, pero no se limita
15 a, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, y similares.

El término “alquenilo” como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alifático de cadena lineal o ramificada; en un aspecto, un grupo alquenilo tiene de dos a ocho átomos de carbono e incluye, por ejemplo, y sin limitarse a los mismos, etenilo, 1-propenilo, 1-butenilo y similares. El término “alquenilo” abarca
20 radicales que tienen configuraciones “cis” y “trans”, o como alternativa, configuraciones “E” y “Z”. Si un grupo alquenilo incluye más de un doble enlace carbono-carbono, cada doble enlace carbono-carbono es independientemente un doble enlace cis o trans, o una mezcla de los mismos.

El término “alquinilo” como se usa en el presente documento se refiere a un
25 radical alifático de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono (es decir, $-C\equiv C-$). En un aspecto, un grupo alquilo tiene de dos a ocho átomos de carbono e incluye, por ejemplo, y sin limitarse a los mismos, 1-propinilo (propargilo), 1-butinilo y similares.

Los términos “cicloalifático”, “carbociclilo”, “carbociclo” y “carbocíclico”,
30 usados solos o como parte de un resto más largo, se refieren a un sistema de anillo alifático cíclicos parcialmente insaturado, monocíclico o policíclico, como se describe en el presente documento, que tienen de 3 a 10 miembros, en los que el sistema de anillos alifático está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento. En algunas realizaciones,
35 un grupo cicloalifático tiene 3-6 átomos de carbono. Los grupos cicloalifáticos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo. Los términos “cicloalifático”, “carbociclilo”, “carbociclo” y “carbocíclico” también incluyen anillos alifáticos que están condensados a uno o
40 más anillos aromáticos o no aromáticos, tales como decahidronaftilo,

tetrahidronaftilo, decalino o biciclo[2,2,2]octano.

El término “cicloalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo clíclico saturado alifático monocíclico o bicíclico que tiene 3-10 miembros. Un cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, un cicloalquilo tiene 3–6 carbonos.

El término “heterocicloalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo alifático saturado o insaturado en el que al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N, S y/o O. Un heterocicloalquilo puede contener uno o más anillos, que pueden estar unidos entre sí de una manera dependiente o pueden estar condensados. En un aspecto, un heterocicloalquilo es un sistema de anillo de tres a siete miembros e incluye, por ejemplo, y sin limitarse a los mismos, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranoilo y similares.

El término “heteroátomo” se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio e incluye, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; y un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido).

El término “insaturado”, como se usa en la presente memoria, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término “alcoxi”, como se usa en el presente documento, se refiere a O-alquilo. “Alcoxi” puede incluir un alquilo de cadena lineal o ramificada. En un aspecto “alcoxi” tiene de uno a ocho átomos de carbono e incluye, por ejemplo, y sin limitarse a los mismos, metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, t-butoxi y similares.

El término “halo” o “halógeno”, como se usa en el presente documento, se refiera a halógeno e incluye, por ejemplo, y sin limitarse a los mismos, flúor, cloro, bromo, yodo y similares, en formas radioactivas y no radioactivas.

El término “haloalquilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, haloalquilo se refiere a un grupo alquilo perhalogenado. En algunas realizaciones, haloalquilo se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Grupos haloalquilo ejemplares incluyen $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CF}_3)_2$, $-\text{CF}_2(\text{CF}_3)_2$, y similares.

El término “alquileno”, como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo saturado bivalente ramificado o no ramificado. En un aspecto “alquileno” tiene de uno a ocho átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, y sin limitarse a los mismos, metileno, etileno, n-propileno, n-butileno y similares.

El término “alquenileno”, como se usa en el presente documento, se refiere

a un radical hidrocarburo bivalente lineal o ramificado, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono (es decir, $-\text{CH}=\text{CH}-$). En un aspecto, “alquenileno” tiene de dos a ocho átomos de carbono, e incluye, por ejemplo y sin limitarse a los mismos, etenileno, n-propenileno, n-butenileno y similares.

5 El término “alquinileno”, como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo bivalente lineal o ramificado, que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono (es decir, $-\text{C}\equiv\text{C}-$). En un aspecto, “alquinileno” tiene de dos a ocho átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, y sin limitarse a los mismos, etinileno, n-propinileno, n-butinileno y similares.

10 El término “arilo”, solo o en combinación, como se usa en el presente documento, se refiere un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o más anillos, que pueden estar unidos entre sí de una manera dependiente o pueden estar condensados. En realizaciones particulares, el arilo tiene uno, dos o tres anillos. En un aspecto, el arilo tiene de cinco a doce átomos en el anillo. El término
15 “arilo” abarca radicales aromáticos, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo y acenaftilo. Un grupo “arilo” puede tener de 1 a 4 sustituyentes, tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxi, alquilamino inferior y similares.

El término “heteroarilo”, solo o en combinación, como se usa en el presente
20 documento, se refiere a un sistema aromático en el que al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N, S y O. Un heteroarilo puede contener uno o más anillos, que pueden estar unidos entre sí de una manera dependiente o pueden estar condensados. En realizaciones particulares, el heteroarilo tiene uno, dos o tres anillos. En un aspecto, el
25 heteroarilo tiene de cinco a doce átomos en el anillo. El término “heteroarilo” abarca grupos heteroaromáticos, tales como triazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, furilo, benzofurilo, tienilo, benzotienilo, quinolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo y similares. Un grupo “heteroarilo” puede tener de 1 a 4 sustituyentes, tales como
30 alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxi, alquilamino inferior y similares.

Se entiende que pueden seleccionarse sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la invención por un experto en la materia para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan
35 sintetizarse fácilmente por técnicas conocidas en la materia, así como aquellos métodos expuestos más adelante. En general, el término “sustituido”, tanto precedido por el término “opcionalmente” como sí no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado están reemplazados con un sustituyente sustituible. A menos que se indique otra cosa, un grupo “opcionalmente sustituido”
40 puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del anillo del

grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyentes puede ser igual o diferente en cada una de las posiciones. Alternativamente, un “grupo opcionalmente sustituido” puede estar no sustituido.

5 Las combinaciones de sustituyentes abarcadas por la presente invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. Si un sustituyente está en sí sustituido con más de un grupo, se entiende que estos múltiples grupos pueden estar en el mismo átomo de carbono o en diferentes átomos de carbono, siempre que resulte una
10 estructura estable. El término “estable”, como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos descritos en el presente documento.

15 Son sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo “opcionalmente sustituido”, independientemente, halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que pueden estar sustituidos con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede estar sustituido con R° ; $-CH=CHPh$, que puede
20 estar sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que puede estar sustituido con R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(alquileo C_{1-4}$ lineal o ramificado) $O-N(R^\circ)_2$; o $-(alquileo C_{1-4}$ lineal o ramificado) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, en los que cada R° puede estar sustituido como se define más adelante y es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros
35 que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R° , tomadas junto con su átomo o átomos intermedios, forman un anillo arilo monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre
40 nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar sustituido como se define más

adelante.

Son sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios), independientemente, halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(alquileo\ C_{1-4}\ lineal\ o\ ramificado)C(O)OR^\bullet$ o $-SSR^\bullet$, en los que cada $R^\bullet$ está sin sustituir o cuando van precedidos por "halo" están sustituidos únicamente con uno o más halógenos y se selecciona independientemente entre alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=O$ y $=S$.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNR^\bullet_2$, $=NNHC(O)R^\bullet$, $=NNHC(O)OR^\bullet$, $=NNHS(O)_2R^\bullet$, $=NR^\bullet$, $=NOR^\bullet$, $-O(C(R^\bullet_2))_{2-3}O-$ y $-S(C(R^\bullet_2))_{2-3}S-$, en los que cada aparición independiente de $R^\bullet$ se selecciona entre hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se defina más adelante, o un anillo arilo sin sustituir, saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están enlazados a carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^\bullet_2)_{2-3}O-$, en los que cada aparición independiente de $R^\bullet$ se selecciona entre hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se defina más adelante, o un anillo arilo sin sustituir, saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^\bullet$ incluyen halógeno, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ y $-NO_2$, en los que cada $R^\bullet$ está sin sustituir o, cuando va precedido por "halo", está únicamente sustituido con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ y $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en los que cada $R^\dagger$ es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se defina más adelante, $-OPh$ sin sustituir o un

anillo arilo sin sustituir, saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de $R^{\dagger}$, tomadas junto con su átomo o átomos intermedios forman un anillo arilo sin sustituir, monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Son sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^{\dagger}$, independientemente, halógeno, $-R^{\bullet}$, $-(\text{halo}R^{\bullet})$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\bullet}$, $-\text{O}(\text{halo}R^{\bullet})$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\bullet}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\bullet}$, $-\text{NR}^{\bullet}_2$ o $-\text{NO}_2$, en los que cada $R^{\bullet}$ está sin sustituir o, cuando va precedido por “halo”, está únicamente sustituido con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares excesivas, y son coherentes con una proporción beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, cuyas enseñanzas relevantes se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las sales obtenidas a partir de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos adecuados que son compatibles con el tratamiento de pacientes.

En algunas realizaciones, los ácidos inorgánicos ejemplares que forman sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a los mismos, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y sales metálicas ácidas, tales como monohidrógeno ortofosfato sódico e hidrógeno sulfato potásico. Los ácidos orgánicos adecuados ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen los ácidos mono-, di- y tricarboxílicos. Son ilustrativos de dichos ácidos, por ejemplo, ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, p-toluenosulfónico y otros ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico y ácido 2-hidroxietanosulfónico. Pueden formarse sales mono o diácidas, u dichas sales pueden existir en forma hidratada, solvatada o sustancialmente anhidra. En general, las sales de adición de ácidos de estos compuestos son más solubles en

agua y diversos disolventes orgánicos hidrófilos, y evidencian generalmente puntos de fusión más altos en comparación con sus formas de base libre.

En algunas realizaciones, las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I se forman de la manera más adecuada a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables, e incluyen, por ejemplo, aquellas formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos clorhídrico, sulfúrico o fosfórico y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético o fumárico.

Pueden usarse otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo oxalatos, por ejemplo en el aislamiento de compuestos de Fórmula I para uso en laboratorio, o para conversión posterior en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. También se incluyen dentro del alcance de la invención sales de adición de base (tales como sales de sodio, potasio y amonio), solvatos e hidratos de compuestos de la invención. La conversión de un sal de compuesto dada en un compuesto deseado se logra aplicando técnicas convencionales, bien conocidas para un experto en la materia.

Una “sal de adición básica farmacéuticamente aceptable” es cualquier sal de adición de bases no tóxica, orgánica e inorgánica de los compuestos ácidos representados por la fórmula I o cualquiera de sus intermedios. Las bases inorgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen, pero sin limitarse a las mismas, hidróxidos de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o bario. Las bases orgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas, tales como metilamina, trimetilamina y picolina o amoniaco. La selección de la sal adecuada puede ser importante a fin de que no se hidrolize ninguna funcionalidad éster, si la hubiera, en cualquier otra parte de la molécula. Los criterios de selección para la sal adecuada serán conocidos para un experto en la materia.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, de metal alcalinotérreo, amonio y $N^+(C_{1-4}\text{alquilo})_4$. Sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, cationes amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y arilsulfonato.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento pretenden incluir también todas las formas isoméricas (*por ejemplo*, enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de dobles enlaces Z y E, e isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros esterequímicos individuales así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los

presentes compuestos se encuentran dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención se encuentran dentro del alcance de la invención.

Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento pretenden incluir también compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos producidos mediante la sustitución de un hidrógeno por deuterio o tritio, o de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

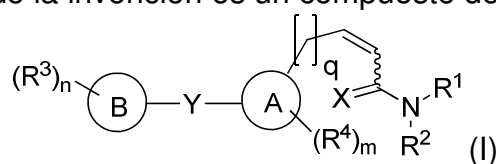
El término “estereoisómeros” es un término general para todos los isómeros de una molécula individual que se diferencian únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Éste incluye isómeros de imagen especular (enantiómeros), isómeros geométricos (cis/trans) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereómeros).

La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un disolvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material no tóxico que se mezcla con el ingrediente activo para permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación capaz de administrarse al paciente. Un ejemplo de dicho vehículo es un aceite farmacéuticamente aceptable que se usa típicamente para administración parenteral. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son muy conocidos en la técnica.

Cuando se introducen elementos descritos en el presente documento, los artículos “un”, “uno”, “el” y “dicho” pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Las expresiones “que comprende”, “que tiene” y “que incluye” pretenden ser indefinidos y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

30 *Compuestos de la invención*

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula I:



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

El anillo A es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y

azufre;

El anillo B es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

X se selecciona entre O, S, N-CN y NR;

R es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, fenilo, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

Y es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C₁₋₄ bivalente opcionalmente sustituida, en la que una unidad de metileno de Y está opcionalmente reemplazada por -O-, -S-, -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -N(R⁶)C(O)O-, -OC(O)N(R⁶)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁶)-, -N(R⁶)S(O)₂-, -OC(O)- o -C(O)O-;

cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, un anillo carbocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

R¹ y R² se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 4-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en los que el anillo formado por los mismos está sustituido con - (R⁵)_p;

cada uno de n, m y p es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

q es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es independientemente halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{L}-\text{R}^6$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , un anillo carbocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R^3 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o:

dos grupos R^4 en el Anillo A se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o:

dos grupos R^5 en el anillo formado por R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

L es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-6} opcionalmente sustituida, en la que una o dos unidades de metileno de L están opcional e independientemente reemplazadas por $-\text{Cy}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$;

$-\text{Cy}-$ es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo cicloalquilenileno saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo heterocicloalquilenileno saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, fenileno, un heteroarileno monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un arileno bicíclico de 8-10 miembros, o un heteroarileno bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

cada R^6 es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido

seleccionado entre alifático C₁₋₆, fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo arilo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o carbocíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos
 5 seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o:

10 dos R⁶ en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Como se ha descrito anteriormente de manera general, el anillo A es un
 15 anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y
 20 azufre.

En algunas realizaciones, el Anillo A es un anillo fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, el Anillo A es un anillo arilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo A
 25 es un anillo naftilo opcionalmente sustituido.

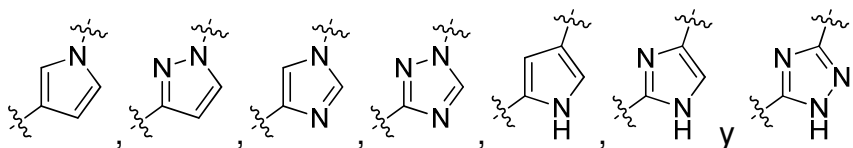
En algunas realizaciones, el Anillo A es un anillo heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un anillo heteroarilo monocíclico opcionalmente
 30 sustituido de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un anillo heteroarilo
 35 opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones el Anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros
 40 opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados

independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones el Anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones el Anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros

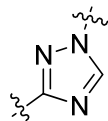
5 opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo.

En algunas realizaciones, el Anillo A se selecciona entre

10



En algunas realizaciones, el Anillo A es

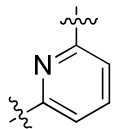


En algunas realizaciones, el Anillo A es un anillo heteroarilo opcionalmente

15 sustituido de 6 miembros que tiene 1-4 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un anillo heteroarilo

20 opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre piridinilo, pirazinilo, piridizinilo, pirimidinilo, triazinilo y tetrazinilo.

25 En algunas realizaciones, el Anillo A es un anillo piridilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el Anillo A es un anillo 1,6-piridilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el Anillo A es:



Como se ha descrito anteriormente de manera general, el Anillo B es un

30 anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo

35 heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos

seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

5 En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo carbocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo carbocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo B se selecciona entre un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo opcionalmente sustituido.

10 En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo carbocíclico monocíclico, parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo B se selecciona entre un ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclohexadienilo y ciclooctadienilo opcionalmente sustituido.

15 En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo fenilo opcionalmente sustituido.

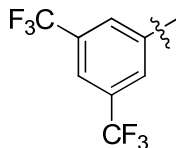
En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo o trifluorometilo.

20 En algunas realizaciones, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos metilo opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones, el Anillo B es fenilo sustituido con un grupo metilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el Anillo B es fenilo sustituido con dos grupos metilo opcionalmente sustituidos.

25 En algunas realizaciones, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos metilo sustituidos con al menos un halógeno. En algunas realizaciones, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos metilo sustituidos al menos dos halógenos. En algunas realizaciones, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos metilo sustituidos con tres halógenos.

30 En algunas realizaciones, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos $-\text{CF}_3$. En algunas realizaciones, el Anillo B es fenilo sustituido con dos grupos $-\text{CF}_3$.

En algunas realizaciones, el Anillo B es:



35 En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo arilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo B es un naftilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico,

saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2

5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico saturado,

10 opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B se

15 selecciona entre un aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, oxaziridinilo, dioxiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, diazetidinilo, dioxetanilo, ditietanilo, pirrolidinilo, oxolanilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, piperidinilo, oxanilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, azepanilo, oxepanilo,

20 tiepanilo y homopiperazinilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico, parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B se selecciona entre un azirínilo,

25 oxirenilo, thiirenilo, diazirínilo, azetilo, oxetilo, tietilo, dioxetilo, ditietilo, imidazolinilo, pirazolinilo, oxazolinilo y tiazolinilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas

30 realizaciones, el Anillo B es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre

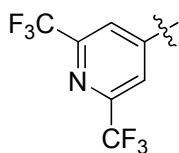
35 nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados

40 independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones,

el Anillo B es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es un pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-4 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo B es un piridinilo, pirimidinilo, pirizinilo, piridizinilo, triazinilo o tetrazinilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo piridilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo piridilo sustituido con uno o más grupos alifáticos C_{1-6} opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo piridilo sustituido con uno o más grupos alifáticos C_{1-4} opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo piridilo sustituido con uno o más grupos alifáticos C_{1-2} opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo piridilo sustituido con uno o más grupos metilo opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo piridilo sustituido con uno o más grupos metilo que están adicionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo piridilo sustituido con uno o más grupos metilo sustituidos con un halógeno. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo piridilo sustituido con uno o más grupos metilo sustituidos con al menos dos halógenos. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo piridilo sustituido con uno o más grupos metilo sustituidos con tres halógenos. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo piridilo sustituido con uno o más grupos $-CF_3$. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo piridilo sustituido con dos grupos $-CF_3$. En algunas realizaciones, el Anillo B es:



En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos

seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es un benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, azaindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo o cinolinilo opcionalmente sustituido.

Como se ha descrito anteriormente de manera general, X se selecciona entre O, S, N-CN y NR, en el que R es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, fenilo, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas realizaciones, X es O.

En algunas realizaciones, X es S.

En algunas realizaciones, X es N-CN.

En algunas realizaciones, X es NR. Más específicamente, X es NH. Alternativamente, X es NCH_3 .

Como se ha descrito anteriormente de manera general, R es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas realizaciones, R es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es alifático C_{1-5} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es alifático C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, isopentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo e isobutenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R es anillo heterocíclico, opcionalmente

sustituido, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R es anillo heterocíclico saturado, opcionalmente sustituido, de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R es un anillo heterocíclico saturado, opcionalmente sustituido, de 3-8 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R es un anillo heterocíclico saturado, opcionalmente sustituido, de 3-8 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R es aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, oxaziridinilo, dioxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, diazetidinilo, dioxetanilo, ditietanilo, pirrolidinilo, oxolanilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, piperidinilo, oxanilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo u homopiperazinilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R es anillo heterocíclico parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 3-8 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 3-8 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R es un opcionalmente sustituido azirinilo, oxirenilo, thiirenilo, diazirinilo, azetilo, oxetilo, tietilo, dioxetilo, ditietilo, imidazolinilo, pirazolinilo, oxazolinilo o tiazolinilo.

En algunas realizaciones, R es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones,

R es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R se selecciona entre pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo y tetrazolilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-4 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, R se selecciona entre piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo y tetrazinilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, X es NH. En algunas realizaciones, X es NCH₃.

Como se ha descrito anteriormente de manera general, Y es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C₁₋₄ bivalente opcionalmente sustituida, en la que una unidad de metileno de Y está opcionalmente reemplazada por -O-, -S-, -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -N(R⁶)C(O)O-, -OC(O)N(R⁶)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁶)-, -N(R⁶)S(O)₂-, -OC(O)- o -C(O)O-.

En algunas realizaciones, Y es un enlace covalente.

En algunas realizaciones, Y es una cadena de hidrocarburo bivalente C₁₋₄ opcionalmente sustituida, en la que una unidad de metileno de Y está opcionalmente reemplazada por -O-, -S-, -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -N(R⁶)C(O)O-, -OC(O)N(R⁶)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁶)-, -N(R⁶)S(O)₂-, -OC(O)- o -C(O)O-. En algunas realizaciones, Y es una cadena de hidrocarburo bivalente C₁₋₃ opcionalmente sustituida, en la que una unidad de metileno de Y está opcionalmente reemplazada por -O-, -S-, -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -N(R⁶)C(O)O-, -OC(O)N(R⁶)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁶)-, -N(R⁶)S(O)₂-, -OC(O)- o -C(O)O-. En algunas realizaciones, Y es una cadena de hidrocarburo bivalente C₁₋₂ opcionalmente sustituida, en la que una unidad de metileno de Y está opcionalmente reemplazada por -O-, -S-, -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -N(R⁶)C(O)O-, -OC(O)N(R⁶)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁶)-, -N(R⁶)S(O)₂-, -OC(O)- o -C(O)O-.

En algunas realizaciones, Y es $-\text{O}-$. En algunas realizaciones, Y es $-\text{S}-$. En algunas realizaciones, Y es $-\text{N}(\text{R}^6)-$. En algunas realizaciones, Y es $-\text{C}(\text{O})-$. En algunas realizaciones, Y es $-\text{C}(\text{O})-$. En algunas realizaciones, Y es $-\text{NH}-$. En algunas realizaciones, Y es $-\text{CH}_2\text{O}-$. En algunas realizaciones, Y es $-\text{CH}_2\text{S}-$. En algunas realizaciones, Y es $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})-$.

Como se ha descrito anteriormente de manera general, cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , un anillo carbocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno. En algunas realizaciones, uno de R^1 y R^2 es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^1 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es alifático C_{1-5} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es alifático C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, isopentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^1 es un anillo fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^1 es un anillo carbocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo carbocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo carbocíclico monocíclico, parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, R^1 se selecciona entre ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^1 es un anillo arilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo naftilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heterocíclico monocíclico,

saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1-2

5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado, opcionalmente

10 sustituido de 3-8 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heterocíclico monocíclico, parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heterocíclico

15 monocíclico, parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heterocíclico monocíclico, parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En

20 algunas realizaciones, R^1 se selecciona entre aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, oxaziridinilo, dioxiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, diazetidinilo, dioxetanilo, ditietanilo, pirrolidinilo, oxolanilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, piperidinilo, oxanilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperazinilo,

25 tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, azirinilo, oxirenilo, thiirenilo, diazirinilo, azetilo, oxetilo, tietilo, dioxetilo, ditietilo, imidazolinilo, pirazolinilo, oxazolinilo y tiazolinilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos

30 seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos

35 seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 2 heteroátomos

40 seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas

realizaciones, R^1 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 se selecciona entre pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-4 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^1 se selecciona entre piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo y tetrazinilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 se selecciona entre indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, azaindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y cinolinilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^2 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es alifático C_{1-5} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es alifático C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, isopentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^2 es un anillo fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^2 es un anillo carbocíclico monocíclico, saturado

o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo carbocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo carbocíclico monocíclico, parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros.

5 En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo opcionalmente sustituido.

10 En algunas realizaciones, R^2 es un anillo arilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo naftilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heterocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heterocíclico monocíclico, parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heterocíclico monocíclico, parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heterocíclico monocíclico, parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, oxaziridinilo, dioxiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, diazetidinilo, dioxetanilo, ditietanilo, pirrolidinilo, oxolanilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, piperidinilo, homopiperazinilo, oxanilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, azirínilo, oxirenilo, thiirenilo, diazirínilo, azetilo, oxetilo, tietilo, dioxetilo, ditietilo, imidazolinilo, pirazolinilo, oxazolinilo y tiazolinilo opcionalmente sustituido.

40 En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heteroarilo monocíclico,

opcionalmente sustituido de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo opcionalmente sustituido.

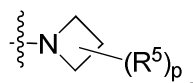
En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-4 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo y tetrazinilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre opcionalmente sustituido indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo,

benzoxisoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, azaindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y cinolinilo.

Como se ha descrito anteriormente de manera general, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 4-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo seleccionado entre azepinilo, azetidino, pirrolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

En algunas realizaciones, el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios divalentes es:



en la que R^5 y p son como se han definido anteriormente y se describen en el presente documento.

En algunas realizaciones, el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios está sustituido con uno o más halógenos. En algunas de dichas realizaciones, el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios es:



En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados

independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo seleccionado entre azetilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, oxazinilo, tiazinilo, azepinilo y diazepinilo.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico aromático de 4-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico aromático de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico aromático de 4-8 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico aromático de 4-8 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo seleccionado entre pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

Como se ha descrito anteriormente de manera general, el anillo formado por R^1 y R^2 y sus átomos intermedios está opcionalmente sustituido con $-(R^5)_p$, en el que p es 0-4. Como se ha definido anteriormente, R^5 es independientemente halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{L}-\text{R}^6$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , un anillo carbocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o dos grupos R^5 en el anillo formado por R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas realizaciones, R^5 es halógeno. En algunas realizaciones, R^5 es

flúor. En algunas realizaciones, R^5 es cloro. En algunas realizaciones, R^5 es bromo. En algunas realizaciones, R^5 es $-\text{NO}_2$. En algunas realizaciones, R^5 es $-\text{CN}$. En algunas realizaciones, R^5 es $-\text{N}_3$. En algunas realizaciones, R^5 es $-\text{L}-\text{R}^6$.

Como se ha definido de manera general anteriormente, cada R^6 es
 5 independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo arilo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o carbocíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados
 10 independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

15 En algunas realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^6 es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^6 es un alifático C_{1-5} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^6 es un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^6 es un alifático C_{1-3}
 20 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^6 es un alifático C_{1-2} opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^6 es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-7 miembros. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo carbocíclico saturado, opcionalmente sustituido, de
 25 3-7 miembros. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo carbocíclico parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 3-7 miembros. En algunas realizaciones, R^6 se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclohexadienilo y ciclooctadienilo.

30 En algunas realizaciones, R^6 es un anillo arilo carbocíclico bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo carbocíclico bicíclico saturado, opcionalmente sustituido de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo carbocíclico bicíclico parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 8-
 35 10 miembros. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo arilo carbocíclico bicíclico, opcionalmente sustituido, de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, R^6 es naftilo.

En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 4-7 miembros que tiene 1-4
 40 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y

azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heterocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heterocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heterocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heterocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 se selecciona entre aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, oxaziridinilo, dioxiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, diazetidinilo, dioxetanilo, ditietanilo, pirrolidinilo, oxolanilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, piperidinilo, oxanilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo y homopiperazinilo.

En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 4-7 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 4-7 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 4-7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 4-7 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 se selecciona entre azirínilo, oxirenilo, thiirenilo, diazirínilo, azetilo, oxetilo, tietilo, dioxetilo, ditietilo, imidazolinilo, pirazolinilo, oxazolinilo y tiazolinilo.

En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de

5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 se selecciona entre pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 se selecciona entre piridinilo, pirazinilo, piridizinilo, pirimidinilo, triazinilo y tetrazinilo.

En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 se selecciona entre indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, azaindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y cinolinilo.

En algunas realizaciones, dos R^6 en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos

- seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos R^6 en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico saturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos R^6 en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos R^6 en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico aromático que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 se selecciona entre diazirinilo, azetilo, oxetilo, tietilo, dioxetilo, ditietilo, imidazolinilo, pirazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, diazetidinilo, dioxetanilo, ditietanilo, pirrolidinilo, oxolanilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, piperidinilo, oxanilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridizinilo y pirimidinilo.
- Como se ha definido de manera general anteriormente, cada uno de n , m y p es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 3. En algunas realizaciones, n es 4. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, m es 3. En algunas realizaciones, m es 4. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1. En algunas realizaciones, p es 2. En algunas realizaciones, p es 3. En algunas realizaciones, p es 4.
- Como se ha definido de manera general anteriormente, q es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2. En algunas realizaciones, q es 0. En algunas realizaciones, q es 1. En algunas realizaciones, q es 2.
- Como se ha definido de manera general anteriormente, cada uno de R^3 , R^4 , y R^5 es independientemente halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{L}-\text{R}^6$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , un anillo carbocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo

heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas realizaciones, R^3 es halógeno. En algunas realizaciones, R^3 es $-\text{NO}_2$. En algunas realizaciones, R^3 es $-\text{CN}$. En algunas realizaciones, R^3 es $-\text{N}_3$.

5 En algunas realizaciones, R^3 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^3 es alifático C_{1-5} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^3 es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^3 es alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^3 es alifático C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas
10 realizaciones, R^3 se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, isopentilo y hexilo.

En algunas realizaciones, R^3 es $-\text{L}-\text{R}^6$.

En algunas realizaciones, R^3 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^3 es un anillo carbocíclico monocíclico, saturado
15 o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo carbocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

En algunas realizaciones, R^3 es un anillo carbocíclico monocíclico,
20 parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo y ciclooctadienilo.

En algunas realizaciones, R^3 es un anillo arilo bicíclico opcionalmente
25 sustituido de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, R^3 es naftilo.

En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado, opcionalmente
30 sustituido de 3-8 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, oxaziridinilo, dioxiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, diazetidinilo, dioxetanilo, ditietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, oxolanilo, tiolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxanilo, tianilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo y homopiperazinilo.

40 En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heterocíclico monocíclico,

parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre azirínilo, oxirenilo, thiirenilo, diazirínilo, azetilo, oxetilo, tietilo, dioxetilo, ditietilo, imidazolinilo, pirazolinilo, oxazolinilo y tiazolinilo.

En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-4 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre piridinilo, pirazinilo, piridizinilo, pirimidinilo, triazinilo y tetrazinilo.

En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico

opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, azaindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y cinolinilo.

En algunas realizaciones, R^4 es halógeno. En algunas realizaciones, R^4 es $-\text{NO}_2$. En algunas realizaciones, R^4 es $-\text{CN}$. En algunas realizaciones, R^4 es $-\text{N}_3$.

En algunas realizaciones, R^4 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^4 es alifático C_{1-5} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^4 es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^4 es alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^4 es alifático C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^4 se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, isopentilo y hexilo.

En algunas realizaciones, R^4 es $-\text{L}-\text{R}^6$.

En algunas realizaciones, R^4 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^4 es un anillo carbocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo carbocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, R^4 se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

En algunas realizaciones, R^4 es un anillo carbocíclico monocíclico, parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, R^4 se selecciona entre ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo y ciclooctadienilo.

En algunas realizaciones, R^4 es un anillo arilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, R^4 es naftilo.

En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^4 se selecciona entre aziridinilo, oxiranilo,

tiiranilo, oxaziridinilo, dioxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, diazetidinilo, dioxetanilo, ditietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, oxolanilo, tiolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxanilo, tianilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo y homopiperazinilo.

En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heterocíclico monocíclico, parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^4 se selecciona entre azirinilo, oxirenilo, thiirenilo, diazirinilo, azetilo, oxetilo, tietilo, dioxetilo, ditietilo, imidazolinilo, pirazolinilo, oxazolinilo y tiazolinilo.

En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^4 se selecciona entre pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-4 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^4 se selecciona entre piridinilo, pirazinilo, piridizinilo, pirimidinilo, triazinilo y tetrazinilo.

En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^4 se selecciona entre indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, azaindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y cinolinilo.

En algunas realizaciones, R^5 es halógeno. En algunas realizaciones, R^5 es $-\text{NO}_2$. En algunas realizaciones, R^5 es $-\text{CN}$. En algunas realizaciones, R^5 es $-\text{N}_3$.

En algunas realizaciones, R^5 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es alifático C_{1-5} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es alifático C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^5 se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, isopentilo y hexilo.

En algunas realizaciones, R^5 es $-\text{L}-\text{R}^6$.

En algunas realizaciones, R^5 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^5 es un anillo carbocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, R^5 es un anillo carbocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, R^5 se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

En algunas realizaciones, R^5 es un anillo carbocíclico monocíclico, parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, R^5 se selecciona entre ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo y ciclooctadienilo.

En algunas realizaciones, R^5 es un anillo arilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, R^5 es naftilo.

En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas

realizaciones, R^5 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^5 se selecciona entre aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, oxaziridinilo, dioxiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, diazetidinilo, dioxetanilo, ditietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, oxolanilo, tiolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxanilo, tianilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo y homopiperazinilo.

En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heterocíclico monocíclico, parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^5 se selecciona entre azirinilo, oxirenilo, thiirenilo, diazirinilo, azetilo, oxetilo, tietilo, dioxetilo, ditietilo, imidazolinilo, pirazolinilo, oxazolinilo y tiazolinilo.

En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^5 se selecciona entre pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-4 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de

6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^5 se selecciona entre piridinilo, pirazinilo, piridizinilo, pirimidinilo, triazinilo y tetrazinilo.

En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^5 se selecciona entre indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, azaindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y cinolinilo.

En algunas realizaciones, dos grupos R^3 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^3 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^3 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^3 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^3 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^3 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para

formar un anillo fenilo. En algunas realizaciones, dos grupos R^3 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo seleccionado entre aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, oxaziridinilo, dioxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, diazetidinilo, dioxetanilo, ditietanilo, pirrolidinilo, oxolanilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, piperidinilo, oxanilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, homopiperazinilo, azirinilo, oxirenilo, thiirenilo, diazirinilo, azetilo, oxetilo, tietilo, dioxetilo, ditietilo, imidazolinilo, pirazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridizinilo, pirimidinilo, triazinilo y tetrazinilo.

En algunas realizaciones, dos grupos R^4 en el Anillo A se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^4 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^4 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^4 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^4 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^4 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de fenilo. En algunas realizaciones, dos grupos R^4 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo seleccionado entre aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, oxaziridinilo, dioxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, diazetidinilo, dioxetanilo, ditietanilo, pirrolidinilo, oxolanilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, piperidinilo, oxanilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo,

homopiperazinilo, azirinilo, oxirenilo, thiirenilo, diazirinilo, azetilo, oxetilo, tietilo, dioxetilo, ditietilo, imidazolinilo, pirazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridizinilo, pirimidinilo, triazinilo y tetrazinilo.

En algunas realizaciones, dos grupos R^5 en el anillo formado por R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^5 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^5 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^5 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^5 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^5 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo fenilo. En algunas realizaciones, dos grupos R^5 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo seleccionado entre aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, oxaziridinilo, dioxiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, diazetidinilo, dioxetanilo, ditietanilo, pirrolidinilo, oxolanilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, piperidinilo, oxanilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, homopiperazinilo, azirinilo, oxirenilo, thiirenilo, diazirinilo, azetilo, oxetilo, tietilo, dioxetilo, ditietilo, imidazolinilo, pirazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridizinilo, pirimidinilo, triazinilo y tetrazinilo.

Como se ha definido de manera general anteriormente, L es un enlace

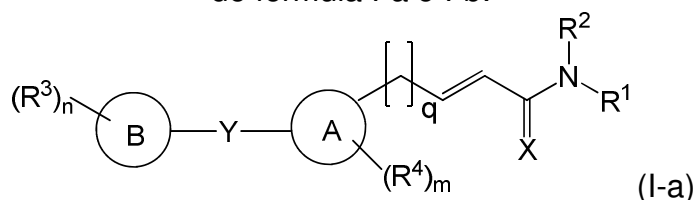
covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-6} opcionalmente sustituida, en la que una o dos unidades de metileno de L están opcional e independientemente reemplazadas por $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^6)-$, $-N(R^6)S(O)_2-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)O-$. En algunas realizaciones, L es un enlace covalente. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-6} opcionalmente sustituida, en la que una o dos unidades de metileno de L están opcional e independientemente reemplazadas por $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^6)-$, $-N(R^6)S(O)_2-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)O-$. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-5} opcionalmente sustituida, en la que una o dos unidades de metileno de L están opcional e independientemente reemplazadas por $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^6)-$, $-N(R^6)S(O)_2-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)O-$. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-4} opcionalmente sustituida, en la que una o dos unidades de metileno de L está opcional e independientemente reemplazadas por $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^6)-$, $-N(R^6)S(O)_2-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)O-$. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-3} opcionalmente sustituida, en la que una o dos unidades de metileno de L están opcional e independientemente reemplazadas por $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^6)-$, $-N(R^6)S(O)_2-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)O-$. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-2} opcionalmente sustituida, en la que una o dos unidades de metileno de L están opcional e independientemente reemplazadas por $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^6)-$, $-N(R^6)S(O)_2-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)O-$. En algunas realizaciones, L es $-Cy-$. En algunas realizaciones, L es $-O-$. En algunas realizaciones, L es $-S-$. En algunas realizaciones, L es $-N(R^6)-$. En algunas realizaciones, L es $-C(O)-$. En algunas realizaciones, L es $-C(S)-$. En algunas realizaciones, L es $-C(O)N(R^6)-$. En algunas realizaciones, L es $-N(R^6)C(O)N(R^6)-$. En algunas realizaciones, L es $-N(R^6)C(O)-$. En algunas realizaciones, L es $-N(R^6)C(O)O-$. En algunas realizaciones, L es $-OC(O)N(R^6)-$. En algunas realizaciones, L es $-S(O)-$. En algunas realizaciones, L es $-S(O)_2-$. En algunas realizaciones, L es $-S(O)_2N(R^6)-$. En algunas realizaciones, L es $-N(R^6)S(O)_2-$. En algunas realizaciones, L es $-OC(O)-$. En algunas realizaciones, L es $-C(O)O-$.

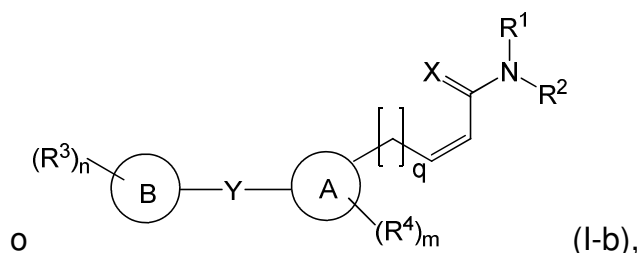
En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-\text{Cy}-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-\text{O}-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-\text{S}-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^6)-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{S})-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$.
 5 . En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-$.
 10 $\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-$.

En algunas realizaciones, L es $-\text{Cy}-\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{O}-\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{S}-\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{C}(\text{S})-\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-\text{CH}_2-$.
 15 . En algunas realizaciones, L es $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{S}(\text{O})_2-$.
 20 CH_2- . En algunas realizaciones, L es $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{OC}(\text{O})-\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-$.

Como se ha definido de manera general anteriormente, $-\text{Cy}-$ es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo cicloalquilenileno saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo heterocicloalquilenileno saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, fenileno, un heteroarileno monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un arileno bicíclico de 8-10 miembros, o un heteroarileno bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

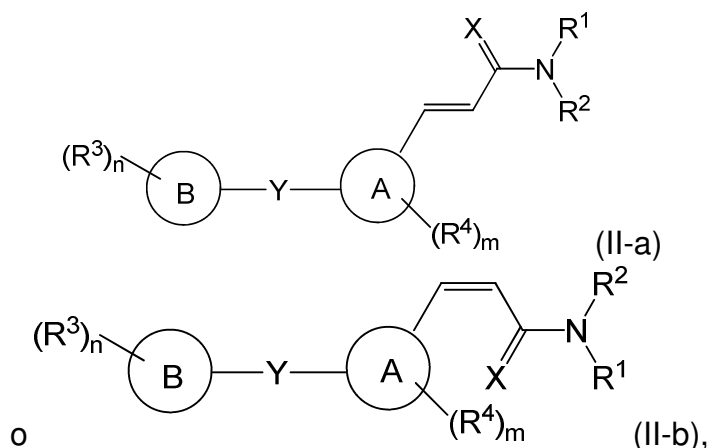
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I-a o I-b:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno del Anillo A, el Anillo B, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, m, n y q es como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento.

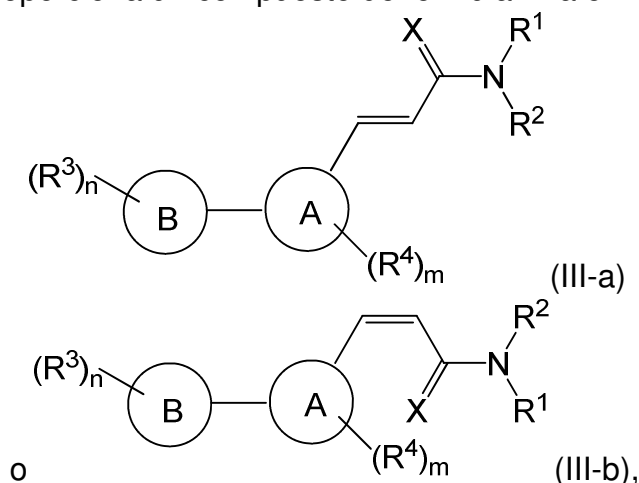
- 5 En algunas realizaciones de las fórmulas I-a y I-b, q es 0. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II-a o II-b:



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que cada uno del Anillo A, el Anillo B, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, m y n es como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de las fórmulas II-a y II-b, Y es un enlace covalente. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente invención

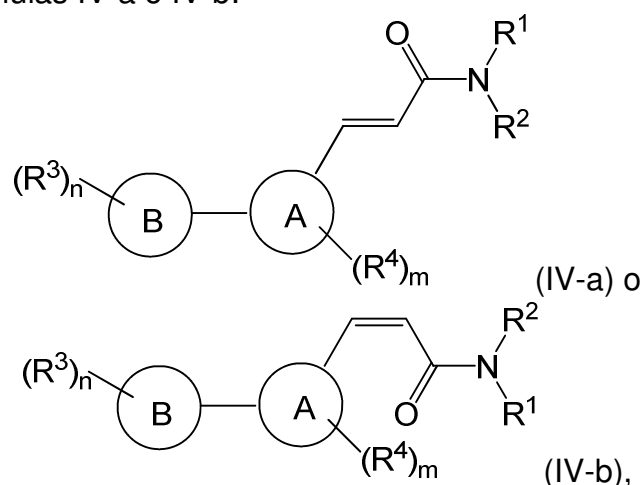
15 proporciona un compuesto de fórmula III-a o III-b:



- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que cada uno del Anillo A, el Anillo B, X, R¹, R², R³, R⁴, m y n es como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de las fórmulas III-a o III-b, X es O. Por

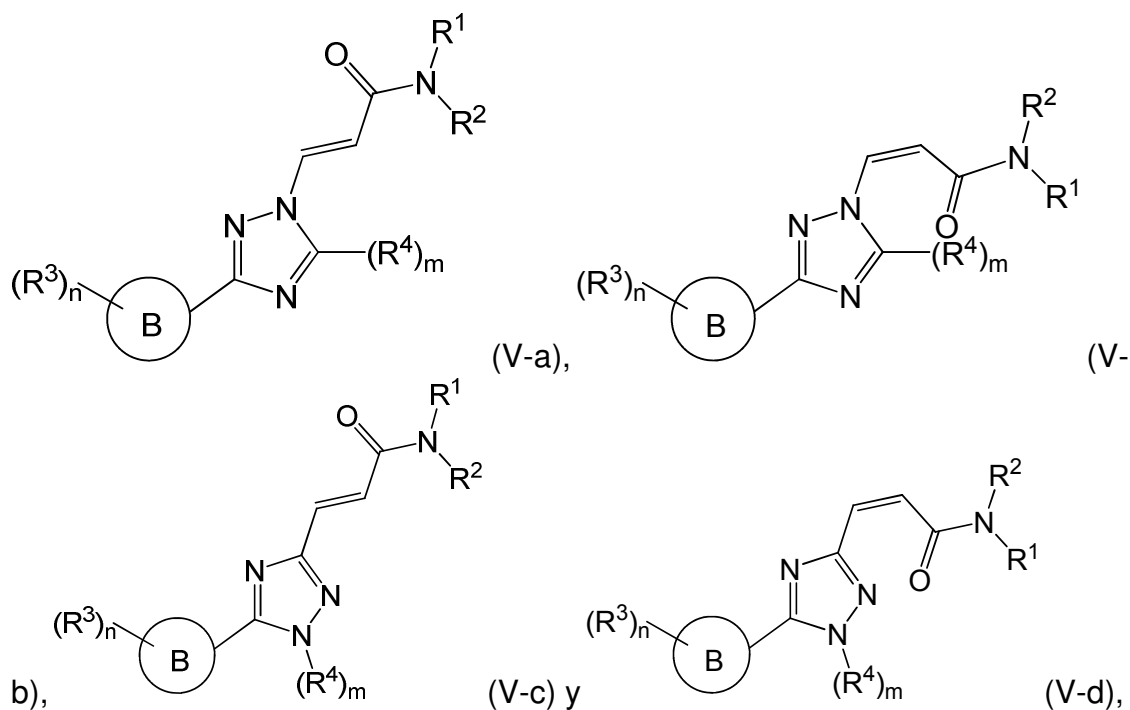
consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas IV-a o IV-b:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que cada uno del Anillo A, el Anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m y n es como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento.

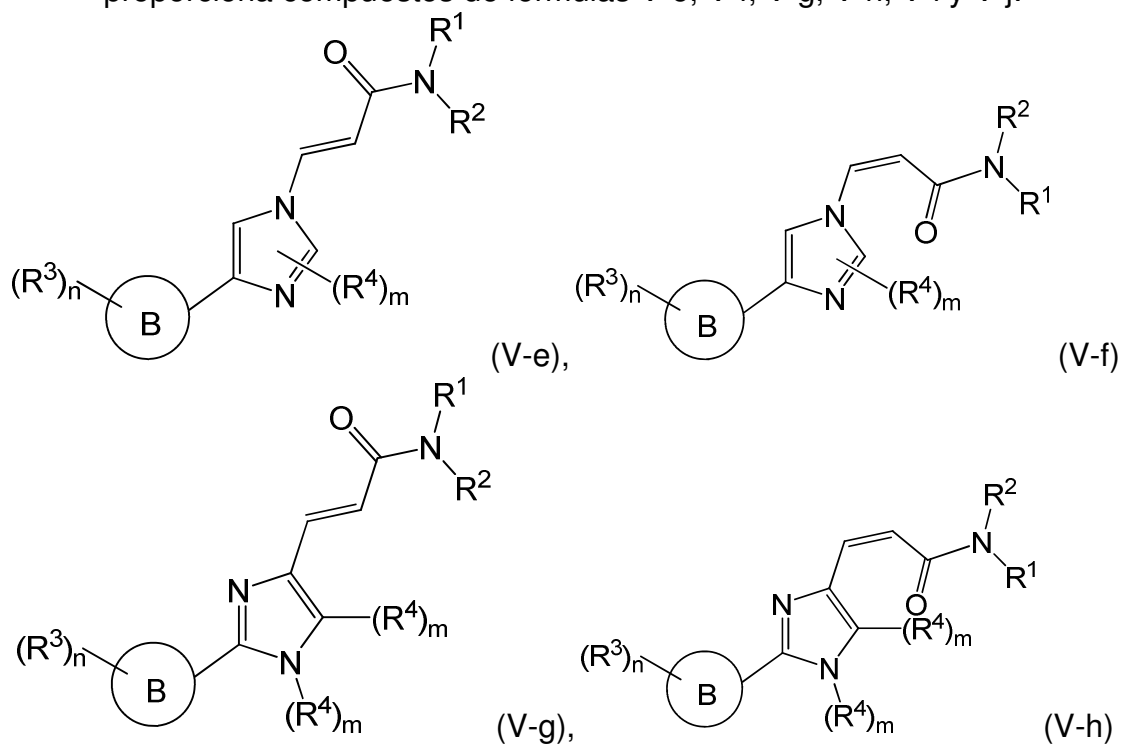
En algunas realizaciones de las fórmulas IV-a y IV-b, el Anillo A es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados
10 independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones de las fórmulas IV-a y IV-b, el Anillo A es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones de las fórmulas IV-a y IV-b, el Anillo A es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros que tiene 1-2
15 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones de las fórmulas IV-a y IV-b, el Anillo A es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones de las fórmulas IV-a y IV-b, el Anillo A es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno,
20 oxígeno y azufre. En algunas realizaciones de las fórmulas IV-a y IV-b, el Anillo A se selecciona entre pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

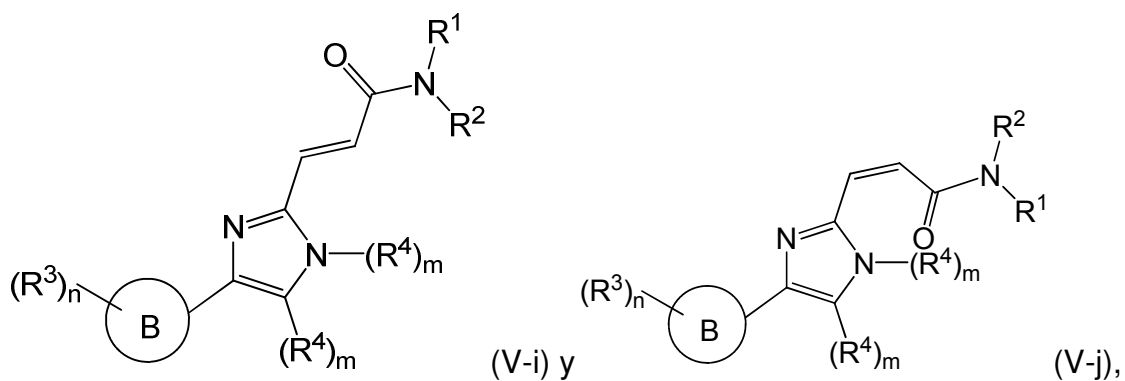
En algunas realizaciones de las fórmulas IV-a y IV-b, el Anillo A es triazolilo.
25 Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmulas V-a, V-b, V-c y V-d:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que cada uno del Anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y n es como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento y m es 0 o 1.

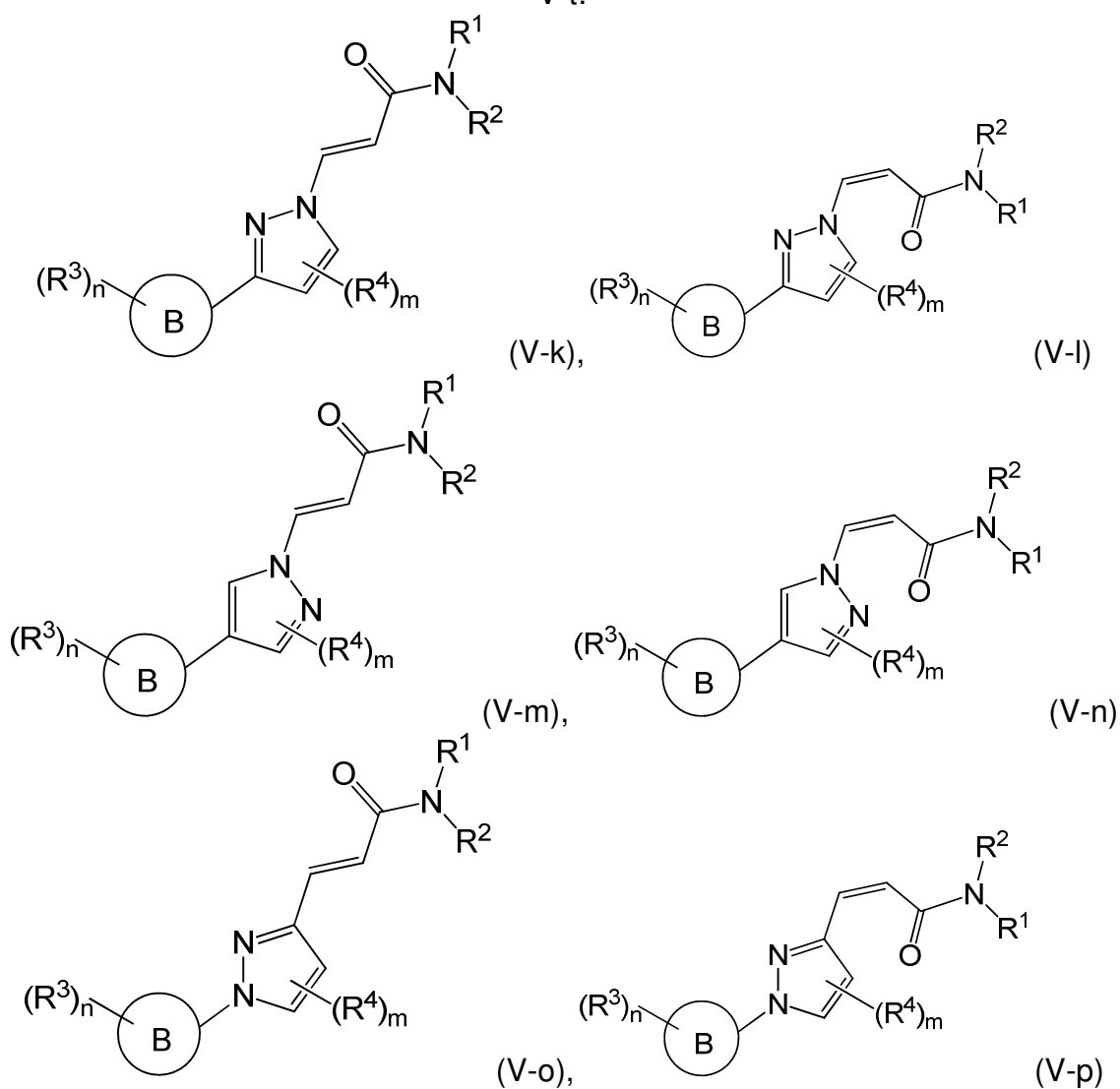
En algunas realizaciones de las fórmulas IV-a y IV-b, el Anillo A es imidazolilo. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmulas V-e, V-f, V-g, V-h, V-i y V-j:

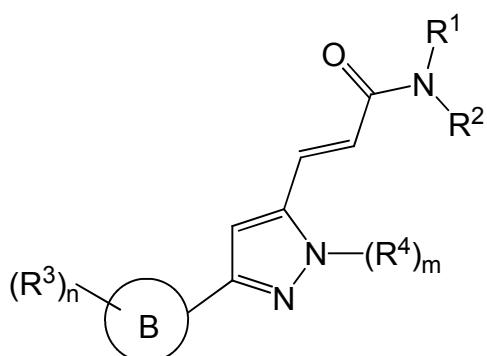




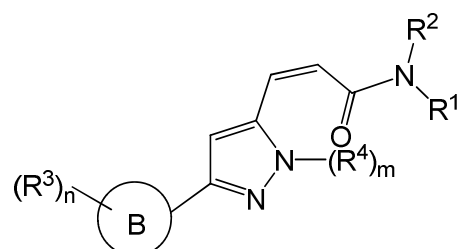
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que cada uno del Anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m y n es como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento.

- 5 En algunas realizaciones de las fórmulas IV-a y IV-b, el Anillo A es pirazolilo. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmulas V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s y V-t:

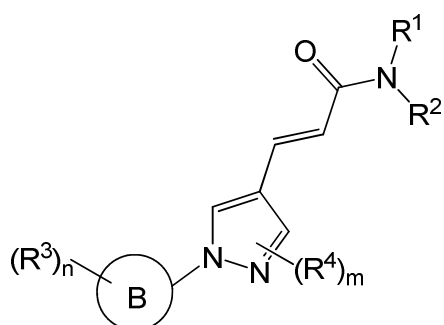




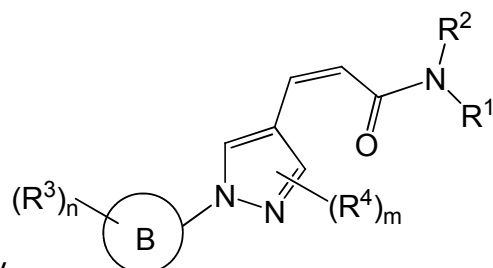
(V-q),



(V-r),



(V-s) y

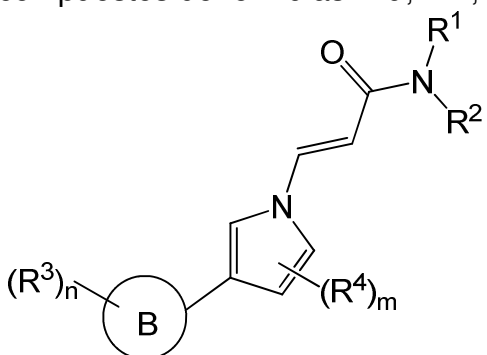


(V-t),

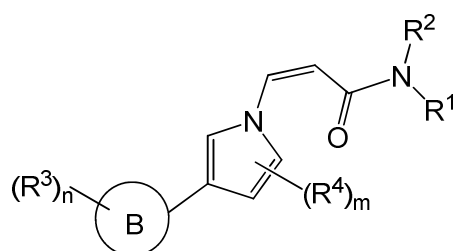
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que cada Anillo B, B, R¹, R², R³, R⁴, m y n es como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento.

5

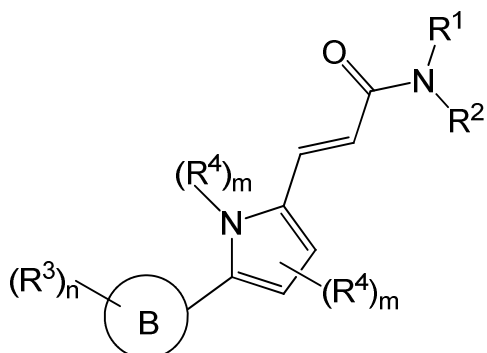
En algunas realizaciones de las fórmulas IV-a y IV-b, el Anillo A es pirrolilo. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmulas V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc y V-dd:



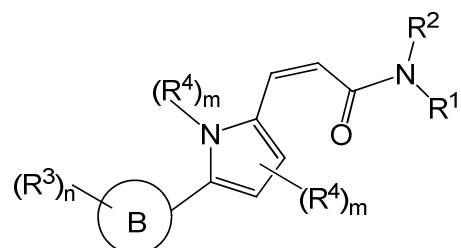
(V-u),



(V-v),

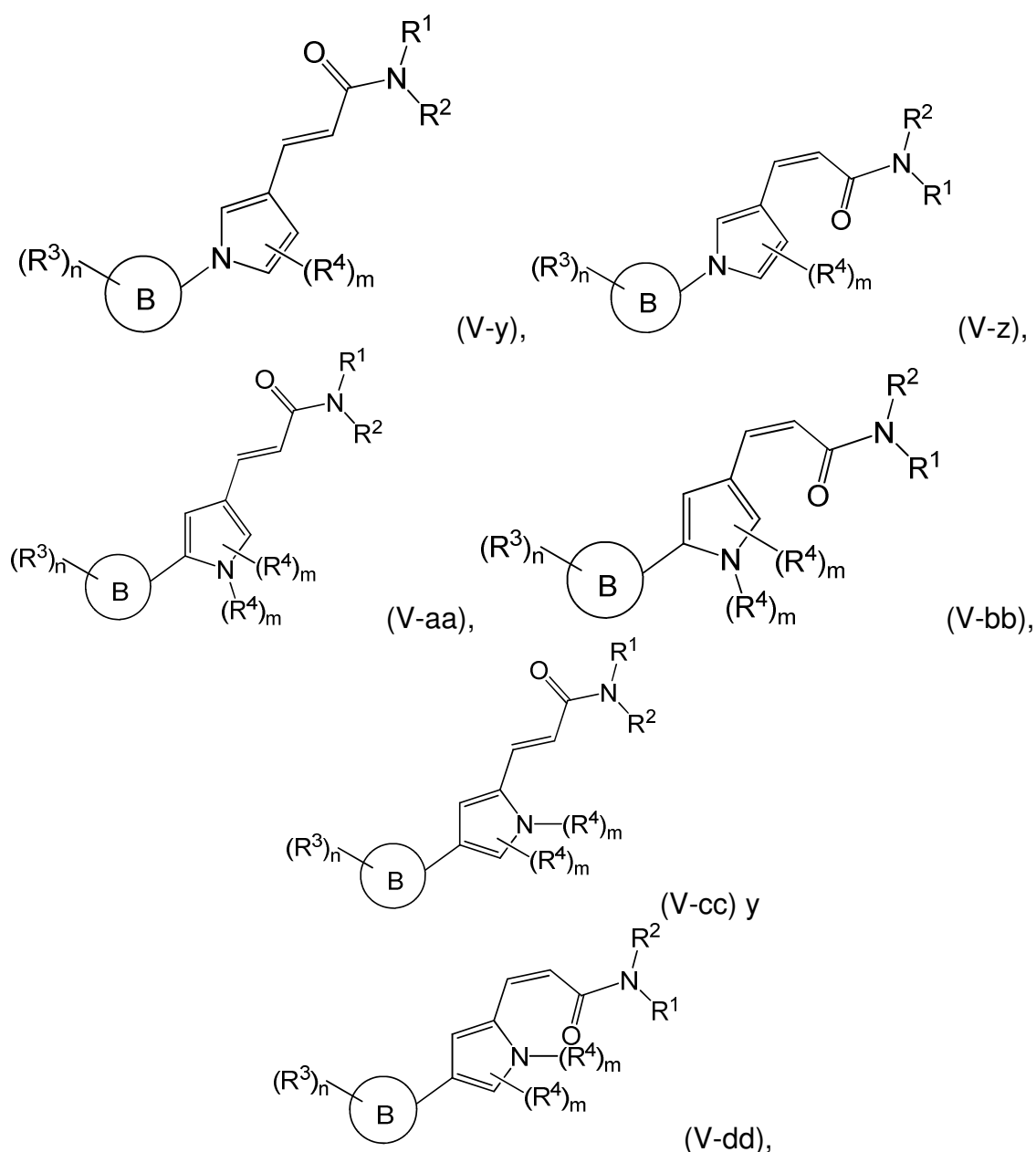


(V-w),



(V-x),

10



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que cada Anillo B, B, R¹, R², R³, R⁴, m y n es como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos metilo opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con un grupo metilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-

10

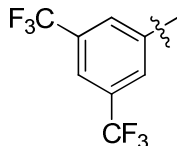
15

v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con dos grupos metilo opcionalmente sustituidos.

En algunas realizaciones de la fórmulas V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos metilo sustituidos con al menos un halógeno. En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos metilo sustituidos al menos dos halógenos. En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos metilo sustituidos con tres halógenos.

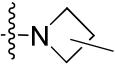
En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos $-CF_3$. En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con dos grupos $-CF_3$.

En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es:



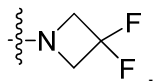
En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 4-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en los que el anillo formado por los mismos está sustituido con $-(R^5)_p$.

En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios es:

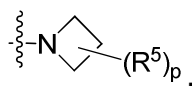
, en el que R^5 y p son como se han definido anteriormente y se describen en el presente documento.

En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h,

- V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios está sustituido con uno o más halógenos. En algunas de dichas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios es:

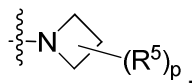


- En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B está opcionalmente sustituido fenilo y el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios es:



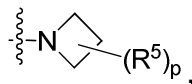
- en el que R^5 y p son como se han definido anteriormente y se describen en el presente documento.

- En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos opcionalmente sustituido metilo y el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios es:



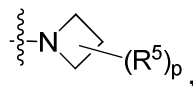
en el que R^5 y p son como se han definido anteriormente y se describen en el presente documento.

- En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con dos grupos metilo opcionalmente sustituidos y el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios es:



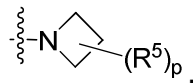
- en el que R^5 y p son como se han definido anteriormente y se describen en el presente documento.

- En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos metilo sustituidos con al menos un halógeno y el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios es:



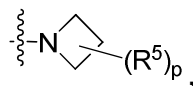
en el que R^5 y p son como se han definido anteriormente y se describen en el presente documento.

- 5 En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos metilo sustituidos con tres halógenos y el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios es:



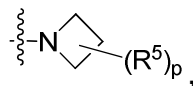
- 10 en el que R^5 y p son como se han definido anteriormente y se describen en el presente documento.

- En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos $-CF_3$ y el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios es:



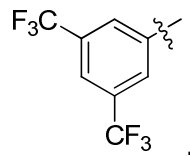
en el que R^5 y p son como se han definido anteriormente y se describen en el presente documento.

- 20 En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con dos grupos $-CF_3$ y el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios es:

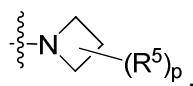


- 25 en el que R^5 y p son como se han definido anteriormente y se describen en el presente documento.

- 30 En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es:



y el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios es:



en el que R^5 y p son como se han definido anteriormente y se describen en el presente documento.

- En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B está opcionalmente sustituido fenilo y el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios es:



- En algunas realizaciones de las fórmulas V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos opcionalmente sustituidos metilo y el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios e:



- En algunas realizaciones de las fórmulas V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con dos grupos metilo opcionalmente sustituidos y el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios es:



- En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos metilo sustituidos con al menos un halógeno y el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios es:

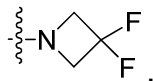


- En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos metilo sustituidos con tres halógenos y el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios es:



- En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos $-CF_3$ y el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus

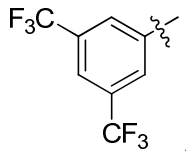
átomos intermedios es:



En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es fenilo sustituido con dos grupos $-CF_3$ y el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios es:



En algunas realizaciones de la fórmula V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k, V-l, V-m, V-n, V-o, V-p, V-q, V-r, V-s, V-t, V-u, V-v, V-w, V-x, V-y, V-z, V-aa, V-bb, V-cc o V-dd, el Anillo B es:



y el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios es:



Una realización de la invención es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

El Anillo A es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

el Anillo B es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

X se selecciona entre O, S, N-CN, y NR;

R es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre

nitrógeno, oxígeno, y azufre, fenilo, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

Y es un enlace covalente o un grupo de hidrocarburo C_{1-4} bivalente
 5 opcionalmente sustituido, en el que una unidad metileno de Y está opcionalmente sustituido con $-O-$, $-S-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^6)-$, $-N(R^6)S(O)_2-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)O-$;

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente hidrógeno o un grupo
 10 opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, un anillo
 15 heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo
 20 heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 4-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, en el que el anillo formado de ese modo está sustituido con $-(R^5)_p$;

cada uno de n, m, y p es independientemente un número entero
 25 seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

q es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;

cada uno de R^3 , R^4 , y R^5 es independientemente halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-L-R^6$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , un
 30 anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y
 35 azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R^3 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado saturado o parcialmente insaturado de 4-8
 40 miembros que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre

nitrógeno, oxígeno, y azufre; o:

dos grupos R^4 en el Anillo A se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre

5 nitrógeno, oxígeno, y azufre; o:

dos grupos R^5 en el anillo formado por R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

10 L es un enlace covalente o un grupo hidrocarburo C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituido, en el que una o dos unidades metileno de L está opcionalmente e independientemente sustituida por

$-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)-$,
 $-N(R^6)C(O)-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^6)-$,

15 $-N(R^6)S(O)_2-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)O-$;

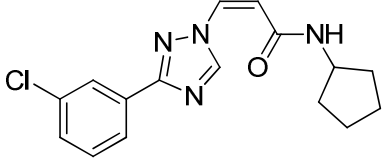
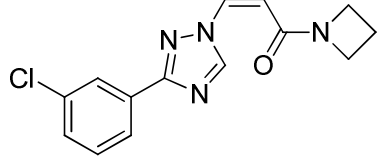
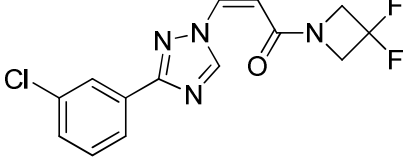
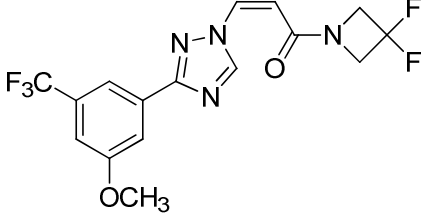
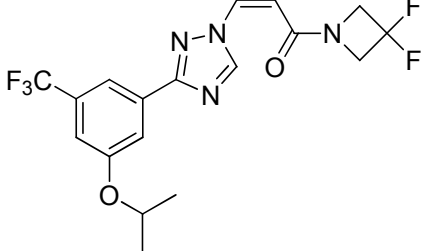
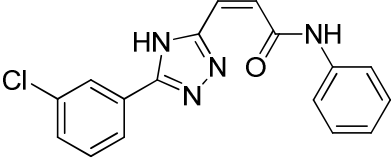
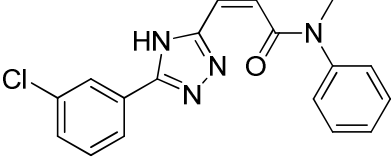
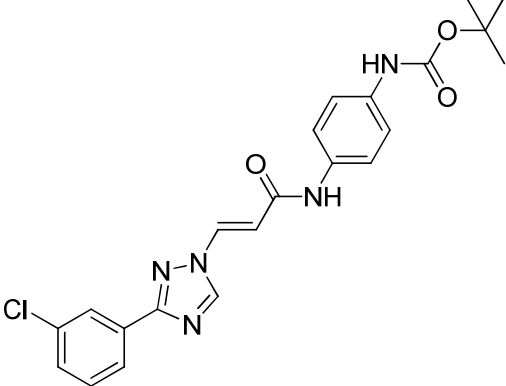
$-Cy-$ es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo cicloalquilenileno saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo heterocicloalquilenileno saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, fenileno, un heteroarileno monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, un arileno bicíclico de 8-10 miembros, y un heteroarileno bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y

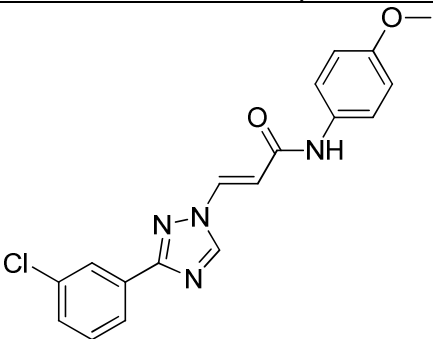
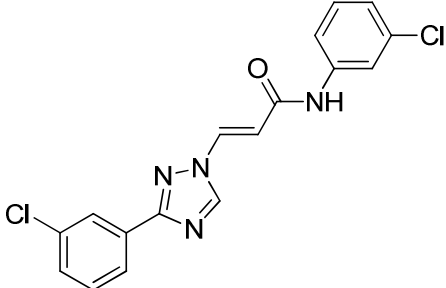
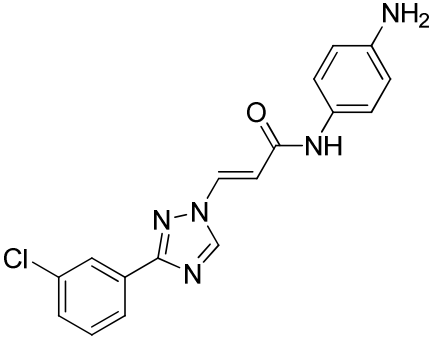
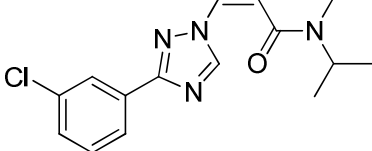
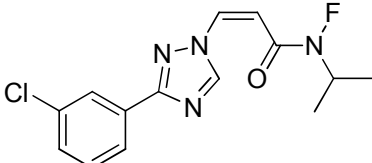
25 cada R^6 es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o:

35 dos R^6 en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

40 En una realización específica de un compuesto de fórmula I, el compuesto no es un compuesto enumerado en la Tabla 1A.

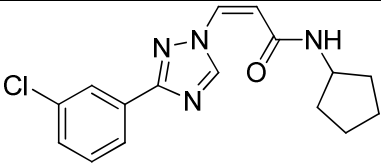
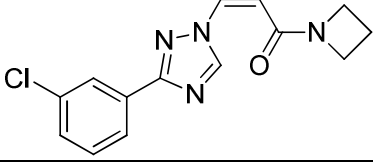
Tabla 1A.

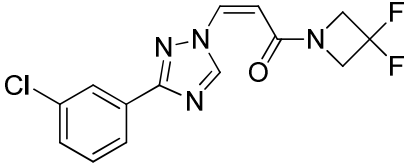
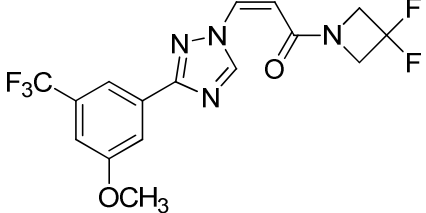
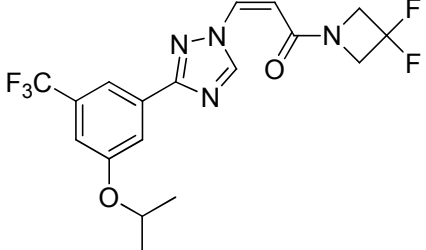
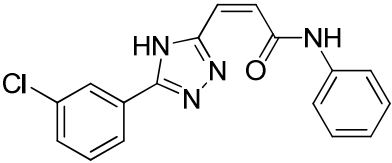
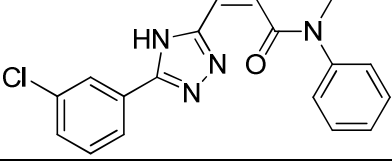
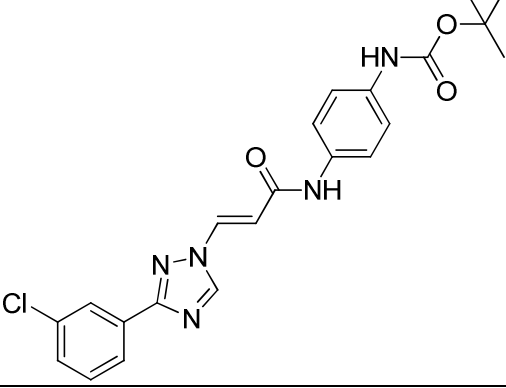
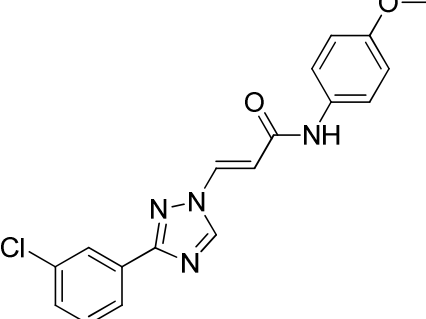
Estructura de compuesto	Nombre de compuesto
	(Z)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-ciclopentilacrilamida
	(Z)-1-(azetidin-1-il)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona
	(Z)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
	(Z)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(3-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona
	(Z)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(3-(3-isopropoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona
	(Z)-3-(5-(3-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-fenilacrilamida
	(Z)-3-(5-(3-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metil-N-fenilacrilamida
	(4-(3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamido)fenil)carbamato de (E)-terc-butilo

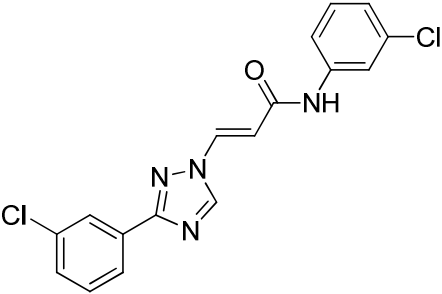
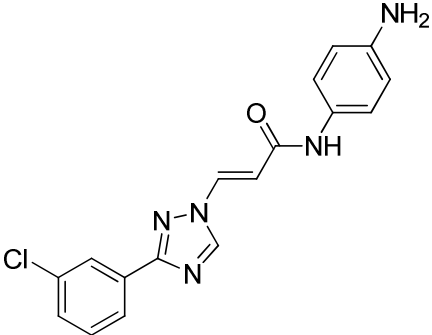
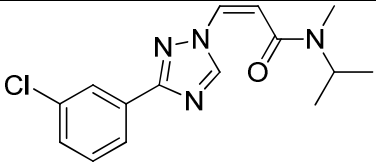
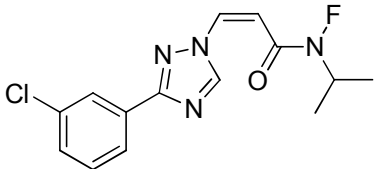
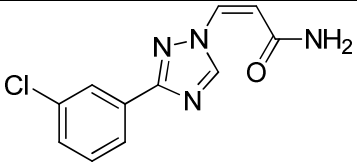
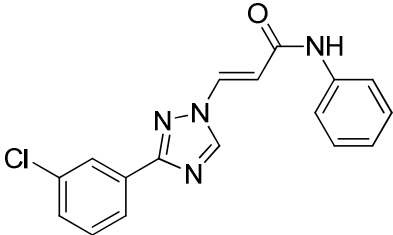
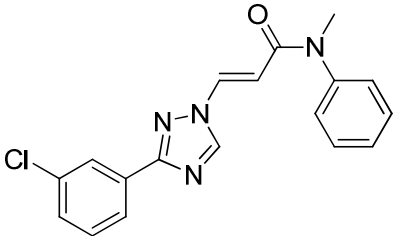
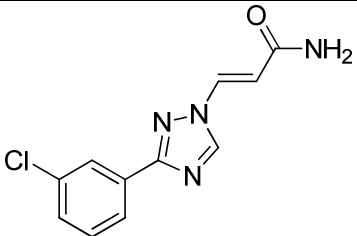
Estructura de compuesto	Nombre de compuesto
	(E)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)acrilamida
	(E)-N-(3-clorofenil)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida
	(E)-N-(4-aminofenil)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida
	(Z)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-isopropil-N-metilacrilamida
	(Z)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-fluoro-N-isopropilacrilamida

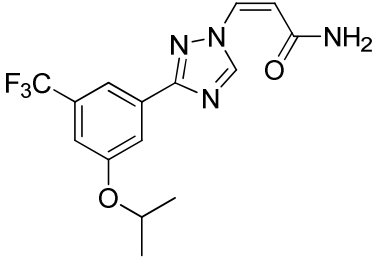
En otra realización específica de un compuesto de fórmula I, el compuesto no es un compuesto enumerado en la Tabla 1B.

Tabla 1B.

Estructura de compuesto	Nombre de compuesto
	(Z)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-ciclopentilacrilamida
	(Z)-1-(azetidin-1-il)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona

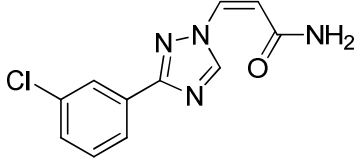
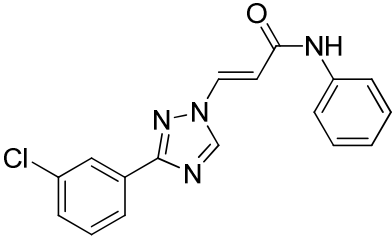
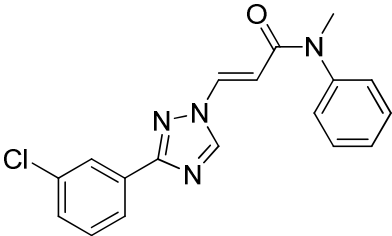
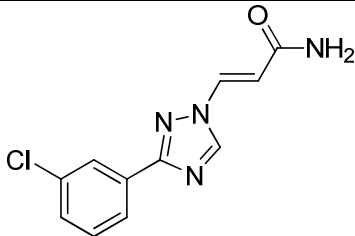
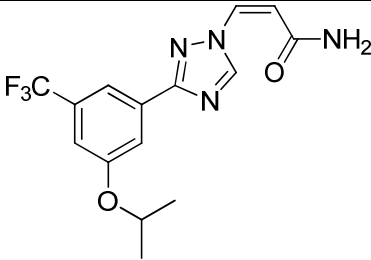
Estructura de compuesto	Nombre de compuesto
	(Z)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
	(Z)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(3-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona
	(Z)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(3-(3-isopropoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona
	(Z)-3-(5-(3-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-fenilacrilamida
	(Z)-3-(5-(3-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metil-N-fenilacrilamida
	(4-(3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamido)fenil)carbamato de (E)-terc-butilo
	(E)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)acrilamida

Estructura de compuesto	Nombre de compuesto
	(E)-N-(3-clorofenil)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida
	(E)-N-(4-aminofenil)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida
	(Z)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-isopropil-N-metilacrilamida
	(Z)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-fluoro-N-isopropilacrilamida
	(Z)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida
	(E)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-fenilacrilamida
	(E)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-metil-N-fenilacrilamida
	(E)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida

Estructura de compuesto	Nombre de compuesto
	(Z)-3-(3-(3-isopropoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida

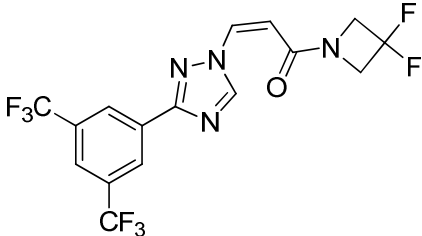
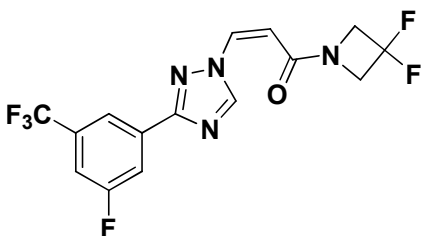
En otra realización específica de un compuesto de fórmula I, el compuesto no es un compuesto enumerado en la Tabla 1C.

Tabla 1C.

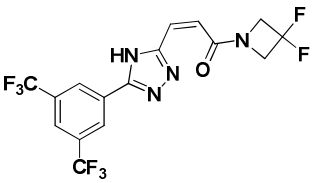
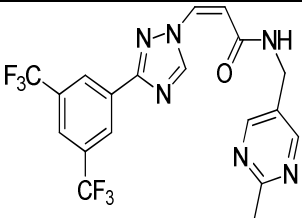
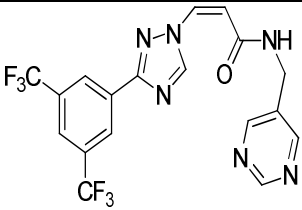
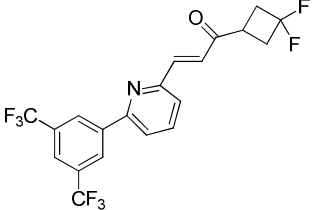
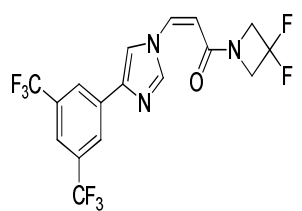
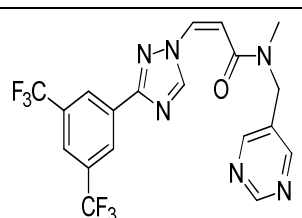
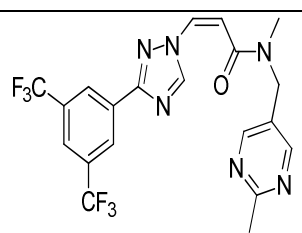
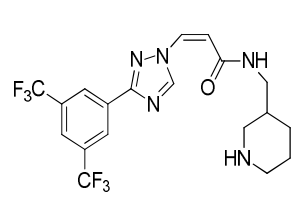
Estructura de compuesto	Nombre de compuesto
	(Z)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida
	(E)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-fenilacrilamida
	(E)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-metil-N-fenilacrilamida
	(E)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida
	(Z)-3-(3-(3-isopropoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida

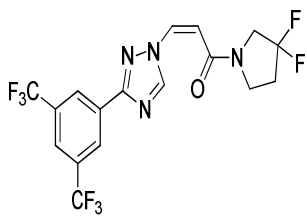
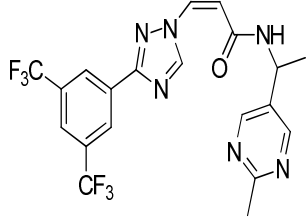
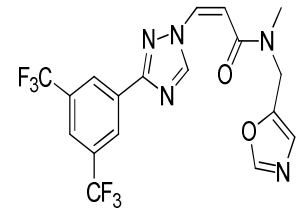
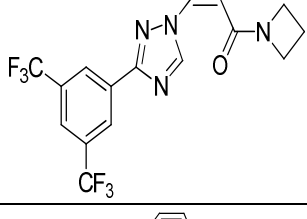
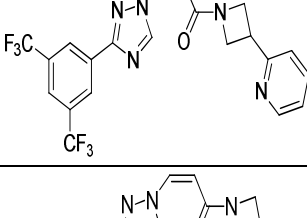
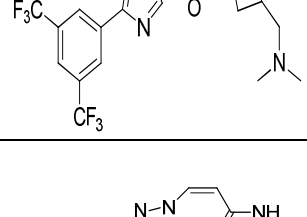
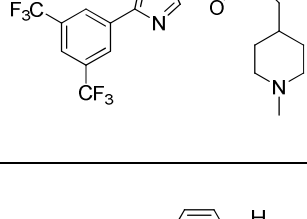
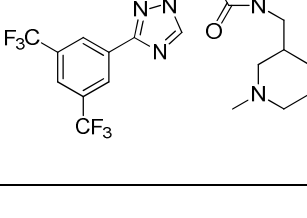
Los compuestos a modo de ejemplo de la invención se exponen en la Tabla 2.

Tabla 2. Compuestos a modo de ejemplo de la invención.

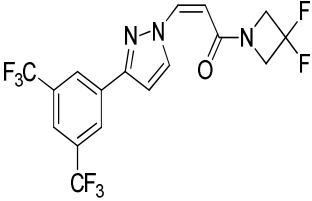
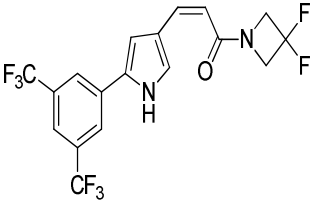
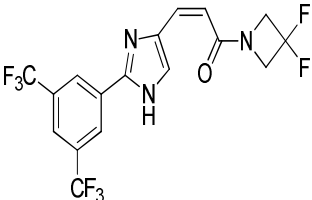
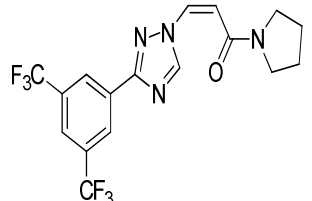
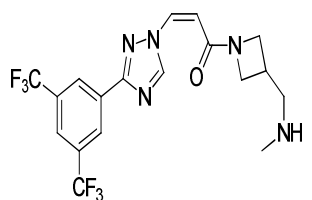
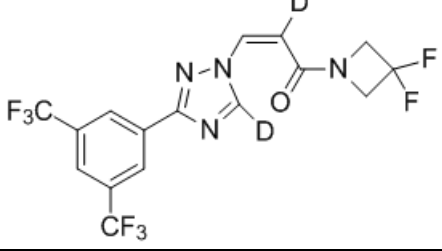
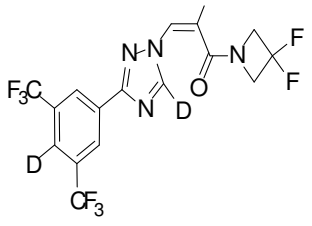
Compuesto	Estructura	Nombre
1		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
2		(Z)-1-(3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona

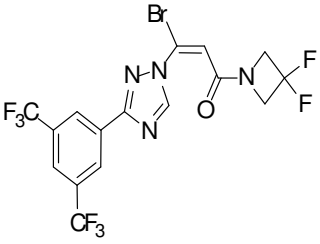
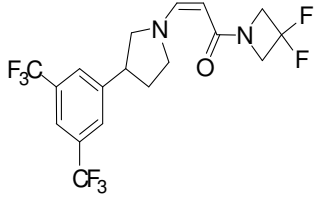
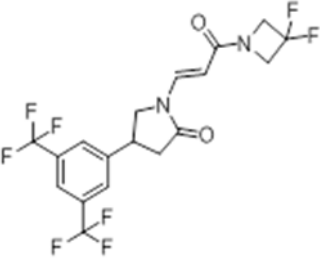
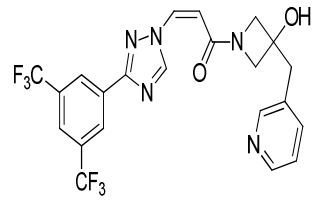
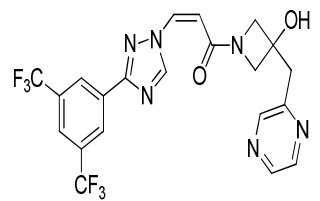
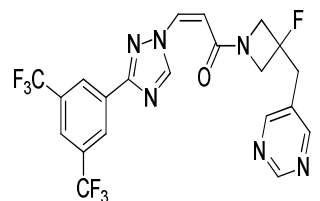
Compuesto	Estructura	Nombre
3		(Z)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(3-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona
4		(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
5		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
6		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
7		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-fluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
8		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
9		(Z)-3-(3-(2,6-bis(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
10		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-etil-N-(1-(piridin-3-il)etil)acrilamida
11		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(oxazol-5-ilmetil)acrilamida

Compuesto	Estructura	Nombre
12		(Z)-3-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
13		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)acrilamida
14		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(pirimidin-5-ilmetil)acrilamida
15		(E)-3-(6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-1-(3,3-difluorociclobutil)prop-2-en-1-ona
16		(Z)-3-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
17		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-metil-N-(pirimidin-5-ilmetil)acrilamida
18		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-metil-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)acrilamida
19		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(piperidin-3-ilmetil)acrilamida

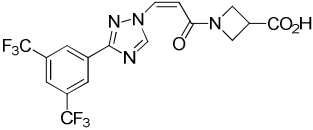
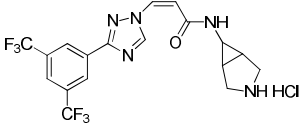
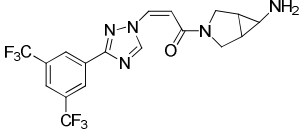
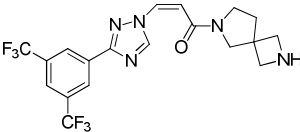
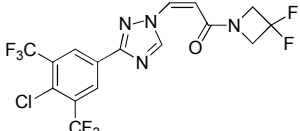
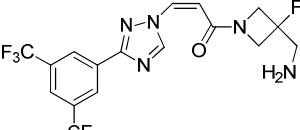
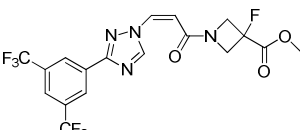
Compuesto	Estructura	Nombre
20		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
21		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)acrilamida
22		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-metil-N-(oxazol-5-ilmetil)acrilamida
23		(Z)-1-(azetidin-1-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona
24		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-(piridin-2-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
25		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-((dimetilamino)metil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
26		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)acrilamida
27		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-((1-metilpiperidin-3-il)metil)acrilamida

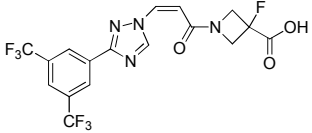
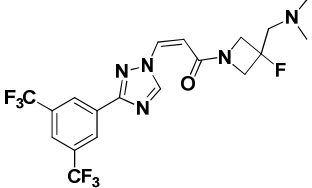
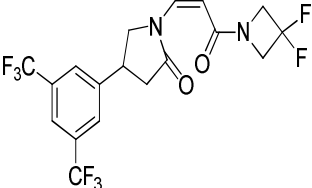
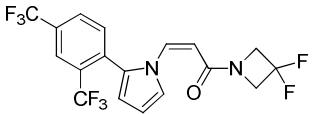
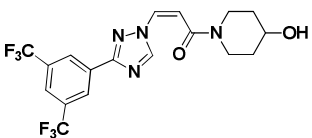
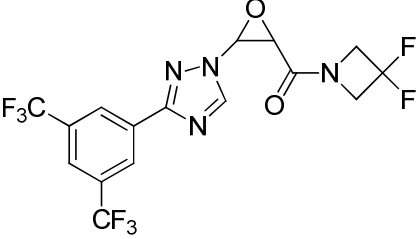
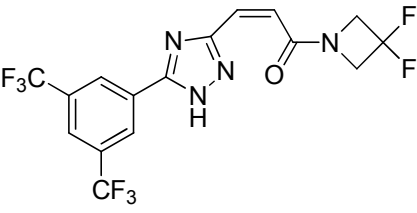
Compuesto	Estructura	Nombre
28		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acrilamida
29		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(1-(pirazin-2-il)etil)acrilamida
30		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)acrilamida
31		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-((2,4-dimetilpirimidin-5-il)metil)acrilamida
32		(Z)-3-(3-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona
33		(Z)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-(3-(4-hidroxi-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona
34		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona

Compuesto	Estructura	Nombre
35		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
36		(Z)-3-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-3-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
37		(Z)-3-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
38		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
39		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-((metilamino)metil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
40		D2-(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
41		D3-(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Compuesto	Estructura	Nombre
42		(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-bromo-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
43		3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)propan-1-ona
44		(E)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1-(3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)pirrolidin-2-ona
45		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-hidroxi-3-(piridin-3-ilmetil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
46		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-hidroxi-3-(pirazin-2-ilmetil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
47		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-fluoro-3-(pirimidin-5-ilmetil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona

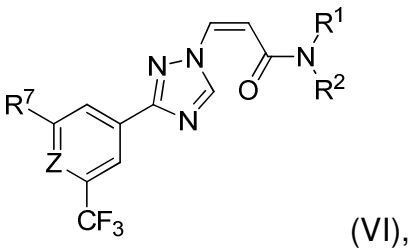
Compuesto	Estructura	Nombre
48		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-fluoro-3-(piridin-3-ilmetil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
49		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-fluoro-3-(pirazin-2-ilmetil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
50		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
51		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
52		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
53		(Z)-1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acriloil)azetidin-3-carbonitrilo
54		(Z)-1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acriloil)azetidin-3-carbonitrilo

Compuesto	Estructura	Nombre
55		ácido (Z)-1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acriloil)azetidín-3-carboxílico
56		(Z)-N-(3-azabíciclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida
57		(Z)-N-(3-aminobíciclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida
58		(Z)-N-(2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-ilmetil)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida
59		(Z)-3-(3-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona
60		(Z)-1-(3-(aminometil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona
61		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-fluoro-3-(2-metoxiacetil)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona

Compuesto	Estructura	Nombre
62		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-fluoro-3-(2-hidroxiacetil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
63		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-((dimetilamino)metil)-3-fluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
64		(Z)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1-(3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)pirrolidin-2-ona
65		(Z)-3-(2-(2,4-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
66		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
67		(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)oxiran-2-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona
68		(Z)-3-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona

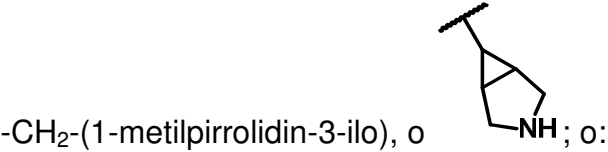
Compuesto	Estructura	Nombre
69		D3-(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Otra realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula estructural (VI):



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

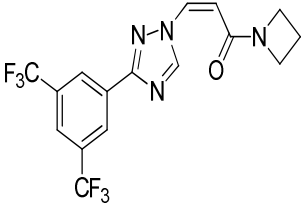
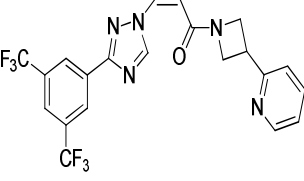
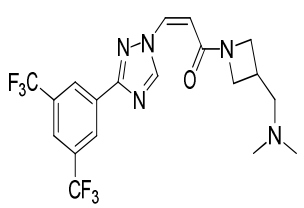
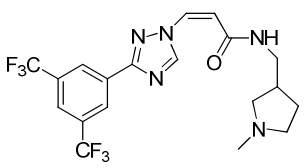
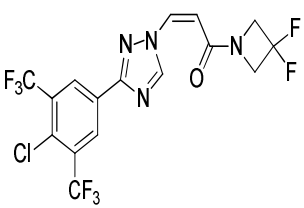
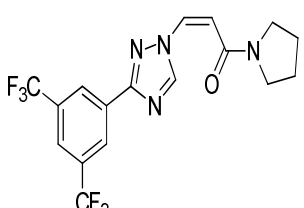
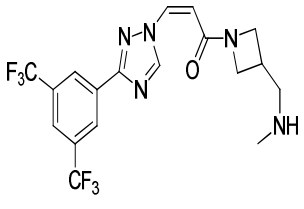
- 5
- Z se selecciona entre N, CH y C(Cl);
R¹ es hidrógeno; y
R² se selecciona entre -CH₂-oxazol-5-ilo, -CH₂-pirimidin-5-ilo,



R¹ y R² se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar

- 10
-

Compuesto	Estructura	Nombre
2		(Z)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona
3		(Z)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(3-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona
7		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-fluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
8		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
9		(Z)-3-(3-(2,6-bis(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
11		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(oxazol-5-ilmetil)acrilamida
14		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(pirimidin-5-ilmetil)acrilamida
20		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Compuesto	Estructura	Nombre
23		(Z)-1-(azetidin-1-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona
24		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-(piridin-2-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
25		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-((dimetilamino)metil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
30		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)acrilamida
32		(Z)-3-(3-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
38		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
39		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-((metilamino)metil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona

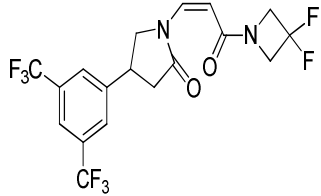
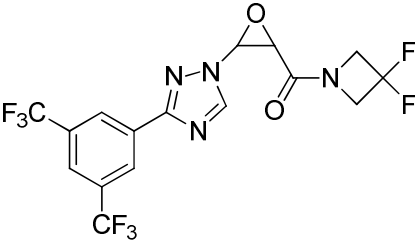
Compuesto	Estructura	Nombre
40		D2-(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
41		D3-(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
51		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
52		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
53		(Z)-1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acriloil)azetidin-3-carbonitrilo
54		(Z)-1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acriloil)azetidin-3-carbonitrilo
56		(Z)-N-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida

Compuesto	Estructura	Nombre
57		(Z)-N-(3-aminobiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida
58		(Z)-N-(2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-ilmetil)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida
59		(Z)-3-(3-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
60		(Z)-1-(3-(aminometil)-3-fluoroazetidin-1-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona
61		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-fluoro-3-(2-metoxiacetil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
63		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-((dimetilamino)metil)-3-fluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
66		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Compuesto	Estructura	Nombre
69		D3-(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Otra realización de la invención es un compuesto representado por cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Compuesto	Estructura	Nombre
28		(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acrilamida
42		(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-bromo-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
43		3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)propan-1-ona
44		(E)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1-(3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)pirrolidin-2-ona

Compuesto	Estructura	Nombre
64		(Z)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1-(3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)pirrolidin-2-ona
67		(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)oxiran-2-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona

Formulación y Administración
Composiciones Farmacéuticamente Aceptables

Otra realización de la invención es una composición que comprende un
5 compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en una composición de la presente invención una cantidad que es eficaz para inhibir de manera medible CRM1, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, se formula una composición de la
10 invención para la administración a un paciente que necesite la composición. En algunas realizaciones, se formula una composición de la invención para administración oral, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o dermatológica a un paciente que la necesita.

El término “paciente”, como se usa en el presente documento, significa un
15 animal. En algunas realizaciones, el animal es un mamífero. En algunas realizaciones el paciente es un paciente de un veterinario (es decir, es un paciente mamífero no humano). En algunas realizaciones, el paciente es un perro. En otras realizaciones el paciente es un ser humano.

“Farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable” incluye entidades y
20 composiciones moleculares que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción desfavorable cuando se administra a un animal, o un ser human, según sea apropiado. Para la administración a seres humanos, preparaciones cumplirá las normas de esterilidad, pirogenicidad, y seguridad general y de pureza, tal como requiere la *FDA Office of Biologics*.

La expresión “transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente
25 aceptable” se refiere a un transportador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes par suministrar una cantidas terapéutica del compuesto. Los transportadores, adyuvantes o vehículos

farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, hidrógenofosfato disódico, hidrógenofosfato potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa y intradérmica), por pulverización mediante inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito implantado. En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos o composiciones que pueden administrarse por vía intravenosa y/o vía intraperitoneal.

El término “parenteral”, como se usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intravítrea, intraarticular, intra-arterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional, intrahepática, intraperitoneal, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, por vía subcutánea, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, soluciones, dispersiones o suspensiones acuosas. En el caso de comprimidos para el uso oral, los transportadores normalmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. También pueden añadirse típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsulas, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando se requieren suspensiones y/o emulsiones acuosas para el uso oral, el ingrediente activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa y combinarse con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, saporíferos o colorantes.

En algunas realizaciones, una formulación oral proporcionada se formula para la liberación inmediata o la liberación sostenida/retardada.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla al menos con un excipiente o transportador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato sódico o

fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, tales como, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como sales de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede contener agentes tamponantes.

Las composiciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar y pastillas, en las que el ingrediente activo se formula con un transportador tal como azúcar y goma arábica, tragacanto o gelatina y glicerina.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas blandas y duras cargadas con gelatina usando excipientes tales como lactosa o azúcar lácteo así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y carcassas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente estas pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere el ingrediente (o ingredientes) activo únicamente, o preferencialmente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Un compuesto de la invención también puede estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. En tales formas de dosificación sólidas el compuesto de la invención puede mezclarse al menos con un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es normal en la práctica, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros auxiliares para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

Las composiciones para administración oral pueden diseñarse para proteger el ingrediente activo contra la degradación a medida que pasa a través del tracto alimentario por ejemplo como un recubrimiento externo de la formulación

de un comprimido o cápsula.

En otra realización, un compuesto de la invención puede proporcionarse en una composiciones de liberación prolongada (o “retardada” o “sostenida”). Esta composición de liberación retardada comprende un compuesto de la invención en
5 combinación con un componente de liberación retardada. Una composición de este tipo permite dirigir la liberación de un compuesto de la invención en el tracto gastrointestinal inferior; por ejemplo, en el intestino delgado, intestino grueso, colon y/o recto. En determinadas realizaciones, la composición de liberación retardada comprende un compuesto de la invención que comprende
10 adicionalmente un recubrimiento entérico o dependiente del pH tal como ftalatos de acetato de celulosa y otros ftalatos (por ejemplo ftalato de polivinilacetato, metacrilatos (Eudragits)). Como alternativa, la composición de liberación retardada proporciona liberación controlada en el intestino delgado y/o colon suministrando recubrimientos de metacrilatos sensibles al pH, microesferas poliméricas sensibles
15 al pH o polímeros que sufren degradación por hidrólisis. La composición de liberación retardada puede formularse con excipientes o recubrimientos hidrófobos o gelificantes. La administración colónica puede proporcionarse adicionalmente por recubrimientos digeridos por enzimas bacterianas, tales como, amilosa o peptina, por polímeros dependientes de pH, por cargas de hidrogel que aumentan
20 de volumen con el tiempo (Pulsincap), por recubrimientos de hidrogel dependientes del tiempo y/o por ácido acrílico unido a recubrimientos con enlaces azoaromáticos.

En determinadas realizaciones, la composición de liberación retardada de la presente invención comprende hipromelosa, celulosa microcristalina y un
25 lubricante. La mezcla de un compuesto de la invención, hipromelosa y celulosa microcristalina puede formulase en un comprimido o una cápsula para administración oral. En determinadas realizaciones, la mezcla se granula y se prensa en comprimidos.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para
30 administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el compuesto de la invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fusionará en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de
35 abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades oculares, dérmicas o del tracto intestinal inferior. Las
40 formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas

áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. Por vía tópica también pueden usarse parches transdérmicos.

5 Para otras aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención pueden formularse en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más transportadores. Los transportadores para la administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, 10 vaselina líquida, vaselina blanca, polipropilenglicol, polioxietileno, compuestos de polioxipropileno, cera emulsionante y agua y potenciadores de penetración. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención pueden formularse en una loción o crema adecuada o que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más transportadores 15 farmacéuticamente aceptables. Como alternativa, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un transportador con agentes emulsionantes adecuados. En algunas realizaciones, los transportadores adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitan, polisorbato 60, cera 20 de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. En otras realizaciones, los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, ésters cetílicos, cera alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua y potenciadores de la penetración.

25 Para el uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica, estéril, con pH ajustado, o, preferentemente, como soluciones en solución salina isotónica, estéril, con pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las 30 composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por aerosol o inhalación nasal. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica 35 de formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción que potencian la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables 40 de la presente invención se formulan para administración oral.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para administración intraperitoneal.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para administración tópica.

5 La cantidad de compuestos de la presente invención que pueden combinarse con los materiales transportadores para producir una composición en una forma de dosificación sencilla variará dependiendo del hospedador a tratar y del modo de administración particular y de la actividad del compuesto empleado. Preferentemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de manera
10 que pueda administrarse una dosificación de entre 0,01 - 100 mg/kg por peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe la composición.

También debe entenderse que una dosificación y régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular variará dependiendo de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico
15 empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación del fármaco, el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención y la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

20 Otros transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas autoemulsionantes de suministro de fármacos (SEDDS), tales como, succinato d- α -tocoferol polietilenglicol 1000,
25 tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina,
30 hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. También pueden usarse ventajosamente ciclodextrinas tales como α -, β -, y γ -
35 ciclodextrina o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas u otros derivados solubilizados para potenciar la administración de los compuestos descritos en el presente documento.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran preferentemente por administración oral o por inyección. Las composiciones

farmacéuticas de la presente invención pueden contener cualquier transportador, adyuvante o vehículo no tóxico convencional farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para potenciar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosa estéril inyectable. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia o usando agentes de dispersión o humectantes (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles, estériles, como un medio disolvente o de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil blando que incluya mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleaginosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga o carboximetilcelulosa o agentes de dispersión similares que se usan normalmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones o suspensiones. Otros tensioactivos normalmente usados, tales como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes similares o potenciadores de biodisponibilidad que se usan normalmente en la preparación de formas sólidas, líquidas u otras formas de dosificación, farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse para los fines de formulación.

Cuando las composiciones de la presente invención comprenden una combinación de un compuesto de la fórmula descrita en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente del 1 al 100%, y más preferentemente entre aproximadamente del 5 al 95% de la dosis normalmente administrada en un régimen de monoterapia. El(los) agente(s) adicional(es) de los compuestos de la presente invención pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosis múltiple. Como alternativa, el(los) agente(s) adicional(es) pueden ser parte de una forma de dosificación sencilla, mezclados junto con el compuesto de la presente

invención en una única composición.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden, por ejemplo, administrarse por inyección, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía intraocular, por vía intravítrea, por vía subdérmica o por vía oral, por vía bucal, por vía nasal, por vía transmucosa, por vía tópica o en una preparación oftálmica o por inhalación, con una dosificación que varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal o, como alternativa en una dosificación que oscila desde aproximadamente 1 mg hasta 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas o de acuerdo con los requisitos del fármaco particular. Los métodos del presente documento contemplan la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una composición del mismo para conseguir el efecto deseado o indicado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día o como alternativa, como una infusión continua. Tal administración puede usarse como una terapia crónica o aguda. La cantidad del ingrediente activo que puede combinarse con un material transportador para producir una forma de dosificación sencilla variará dependiendo del hospedador a tratar y del modo de administración particular. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% del compuesto activo (p/p). Como alternativa, una preparación puede contener de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% del compuesto activo.

Pueden necesitarse dosis menores o mayores que las indicadas anteriormente. La dosificación y regímenes de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica, gravedad y evolución de la enfermedad, afección o síntomas, la actitud del paciente hacia la enfermedad, afección o síntomas y del criterio del médico tratante.

Si fuera necesario, tras la mejoría de una afección del paciente, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de la presente invención. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, a un nivel en el que la afección mejorada se conserve en el que los síntomas se han aliviado al nivel deseado. Sin embargo, los pacientes pueden necesitar tratamiento intermitente sobre una base a largo plazo después de cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Usos de los Compuestos y Composiciones Farmacéuticamente Aceptables

Los compuestos y composiciones que se describen en el presente documento son útiles de manera general para la inhibición de CRM1 y, por tanto,

son útiles para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad de CRM1. Por tanto, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por CRM1 que comprende la etapa de administrar a un paciente que necesita de ello un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composiciones del mismo. Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden administrarse también a células en cultivo, por ejemplo *in vitro* o *ex vivo*, o a un sujeto, *in vivo*, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos, incluyendo aquellos descritos en el presente documento a continuación.

La actividad de un compuesto utilizado en el presente invención como un inhibidor de CRM1 puede someterse a ensayo *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Las condiciones detalladas para someter a ensayo un compuesto utilizado en la presente invención como un inhibidor de CRM1 se exponen en los Ejemplos.

Como se usa en el presente documento, los términos “tratar” o “tratamiento” se definen como la aplicación o administración de un compuesto, el solitario o en combinación con un segundo compuesto a un sujeto, por ejemplo, a un paciente, o la aplicación o administración del compuesto a un tejido o célula aislados, por ejemplo, una línea celular de un sujeto, por ejemplo, un paciente, que padece un trastorno (por ejemplo, un trastorno como se describe en el presente documento), un síntoma de un trastorno o una predisposición hacia un trastorno, con el fin de curar, sanar, aliviar, mitigar, modificar, remediar, mejorar, supera, o influir en, el trastorno, uno o más síntomas del trastorno o la predisposición hacia el trastorno (por ejemplo, prevenir al menos un síntoma del trastorno o retrasar la aparición de al menos un síntoma del trastorno).

Como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto eficaz para tratar un trastorno, o una “cantidad terapéuticamente eficaz”, se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz, tras la administración a un sujeto de una dosis sencilla o múltiple o una célula, o en la curación, alivio, remedio o mejora de uno o más síntomas de un trastorno.

Como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto eficaz para prevenir un trastorno, o “cantidad profilácticamente eficaz” del compuesto, se refiere a una cantidad eficaz, tras la administración al sujeto de una dosis sencilla o múltiple, en la prevención o retraso la aparición o recurrencia de un trastorno o uno o más síntomas del trastorno.

Como se usa en el presente documento, el término “sujeto” pretende incluir seres humanos y animales no humanos. Los sujetos humanos ejemplares incluyen un paciente humano que padece un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento o un sujeto normal. La expresión “animales no humanos” de la presente invención incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (tales como aves, anfibios, reptiles) y mamíferos tales como primates

no humanos, animales domésticos y/o útiles desde el punto de vista agrícola, por ejemplo, oveja, vaca, cerdo, etc. y animales de compañía (perro, gato, caballo, etc.).

Como se usa en el presente documento, la expresión “trastorno o afección mediado por CRM1” o “trastorno o afección asociado con la actividad de CRM1”, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que CRM1 desempeña una función. Por consiguiente, otra realización de la presente invención se refiere al tratamiento o disminución de la gravedad de una o más enfermedades en las que CRM1 desempeña una función. Específicamente, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o disminución de la gravedad de un trastorno proliferativo, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de la invención, o una sal o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Otros trastornos se exponen más adelante con detalle.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o actividad de proteínas p53, p73, p21, pRB, p27, I κ B, NF κ B, c-Abl, FOXO, COX-2 en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una sal o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento de diversos cánceres en animales (incluyendo seres humanos y no humanos) que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de la invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Tales cánceres incluyen tumores hematológicos (leucemias, linfomas, mielomas, síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos) y tumores sólidos (carcinomas tales de próstata, mama, pulmón, colon, pancreático, renal, ovario, así como de tejido blando y osteosarcomas y tumores estromales). El cáncer de mama (BC) puede incluir cáncer de mama de tipo basal (BLBC), cáncer de mama triple negativo (TNBC) y cáncer de mama que es tanto BLBC como TNBC. Además, el cáncer de mama puede incluir carcinoma ductal o lobulillar invasivo o no invasivo, carcinoma tubular, medular, mucinoso, papilar, cribriforme de la mama, cáncer de mama masculino, cáncer de mama recurrente o metastásico, tumor filoides o de la mama y enfermedad de Paget del pezón.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de trastornos inflamatorios en un paciente que comprende administrar a un paciente un compuesto de la invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Dichos trastornos inflamatorios incluyen artritis reumatoide, lupus sistémico, esclerosis sistémica, síndromes de vasculitis (vasos pequeños, medianos y grandes), aterosclerosis, psoriasis y otros trastornos inflamatorios dermatológicos, tales como pénfigo, penfigoide, dermatitis alérgica) y

síndromes de urticaria.

En algunas realizaciones, el trastorno o afección asociados con la actividad de CRM1 es distrofia muscular, artritis, por ejemplo, osteoartritis y artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, septicemia, enfermedad reumática, cáncere, aterosclerosis, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, leptospirosis, enfermedad renal, glaucoma, enfermedad de la retina, envejecimiento, cefalea, dolor, síndrome de dolor regional complejo, hipertrofia cardíaca, pérdida de masa muscular, trastornos catabólicos, obesidad, retardo del crecimiento fetal, hipercolesterolemia, cardiopatía, insuficiencia cardíaca crónica, isquemia/reperfusión, accidente cerebrovascular, aneurisma cerebral, angina de pecho, enfermedad pulmonar, fibrosis quística, lesión pulmonar inducida por ácido, hipertensión pulmonar, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Sjogren, enfermedad de membrana hialina, enfermedad renal, enfermedad glomerular, enfermedad de hígado alcohólico, enfermedades del intestino, endometriosis peritoneal, enfermedades de la piel, sinusitis nasal, mesotelioma, displasia ectodérmica hipohidrótica-ID, enfermedad de Behcet, incontinencia pigmentaria, tuberculosis, asma, enfermedad de Crohn, colitis, alergia ocular, apendicitis, enfermedad de Paget, pancreatitis, periodonitis, endometriosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar inflamatoria, enfermedades inducidas por sílice, apnea del sueño, SIDA, VIH-1, enfermedades autoinmunitarias, síndrome anti-fosfolipídico, lupus, nefritis lúpica, fiebre mediterránea familiar, síndrome de fiebre periódica hereditaria, enfermedades por estrés psicológicas, enfermedades neuropatológicas, polineuropatía amiloidótica familiar, neuropatía inflamatoria, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, cataratas o pérdida de audición.

En otras realizaciones, el trastorno o afección asociados con la actividad de CRM1 es lesión cerebral, uveítis, dolor inflamatorio, asma inducido por alérgenos, asma inducido por no alérgenos, nefritis glomerular, colitis ulcerosa, enterocolitis necrotizante, hiperinmunoglobulinemia D con fiebre recurrente (HIDS), síndrome periódico asociado con el receptor de TNF (TRAPS), síndromes periódicos asociados con criopirina, síndrome de Muckle-Wells (amiloidosis con sordera y urticaria), urticaria por frío familiar, enfermedad inflamatorio multisistémica de aparición neonatal (NOMID), fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (síndrome PFAPA), síndrome de Blau, artritis estéril piogénica, pioderma gangrenoso, acné (PAPA), deficiencia del antagonista del receptor de interleucina 1 (DIRA), hemorragia subaracnoide, enfermedad renal poliquística, trasplante, trasplante de órganos, trasplante de tejidos, síndrome mielodisplásico, inflamación inducida por irritantes, inflamación inducida por plantas irritantes, inflamación inducida por hiedra venenosa / aceite de urushiol, inflamación inducida

por productos químicos irritantes, inflamación inducida por picadura de abeja, inflamación inducida por picadura de insecto, quemaduras solares, quemaduras, dermatitis, endotoxemia, lesión pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo, hepatitis alcohólica, o lesión renal provocada por infecciones parasitarias.

5 En aspectos adicionales, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de la invención, de o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o actividad de las proteínas p53, p73, p21, pRB, p27, IκB, NFκB, c-Abl, FOXO o COX-2. En algunas realizaciones, la presente invención
10 proporciona un uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de los trastornos cancerosos y/o neoplásicos, angiogénesis, trastornos autoinmunitarios, enfermedades y/o trastornos inflamatorios, epigenética, trastornos y/o enfermedades hormonales, enfermedades virales, trastornos y/o enfermedades neurodegenerativas o
15 trastornos oftálmicos.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para inhibir CRM1 en una muestra biológica o en un paciente, que comprende poner en contacto la muestra biológica con, o administrar al paciente, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención o o una sal o una
20 composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

Trastornos Neoplásicos

Un compuesto o composición descrito en el presente documento puede usarse para tratar un trastorno neoplásico. Un “trastorno neoplásico” es una enfermedad o un trastorno caracterizado por células que tienen la capacidad de
25 crecimiento o replicación autónomos, por ejemplo, un estado o afección anómalos caracterizado por un crecimiento celular proliferativo. Los trastornos neoplásicos ejemplares incluyen: carcinoma, sarcoma, trastornos metastásicos, por ejemplo, tumores originados derivados de próstata, cerebro, hueso, colon, pulmón, mama, ovario e hígado, trastornos neoplásicos hematopoyéticos, por ejemplo, leucemias,
30 linfomas, mieloma y trastornos celulares plasmáticos malignos distintos y tumores metastásicos. Los cánceres predominantes incluyen, cáncer de mama, de próstata, colon, pulmón, hígado y cánceres pancreáticos. El tratamiento con el compuesto puede ser en una cantidad eficaz para mejorar al menos un síntoma del trastorno neoplásico, por ejemplo, reducir la proliferación celular, reducir la
35 masa tumoral, etc.

Los métodos descritos son útiles en la prevención y tratamiento del cáncer, incluyendo por ejemplo, tumores sólidos, tumores de tejidos blandos y metástasis de los mismos, así como en síndromes de cáncer familiares tales como el Síndrome de Li Fraumeni, Síndromes de Cáncer Familiar de Mama y Ovario (
40 BRCA1 o mutaciones de BRAC2), y otros. Los métodos descritos también son

útiles en el tratamiento de cánceres no sólidos. Los tumores sólidos ejemplares incluyen neoplasias malignas (por ejemplo, sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas) de los diversos sistemas orgánicos, tales como los de pulmón, mama, tejido linfóide, tracto gastrointestinal (por ejemplo, colon) y genitourinario (por ejemplo, tumores renales, uroteliales o testiculares), faringe, próstata y ovario. Los adenocarcinomas ejemplares incluyen cánceres colorrectales, carcinoma de células renales, cáncer hepático, carcinoma no microcítico pulmonar, y cáncer del intestino delgado.

Los cánceres ejemplares descritos por el Instituto Nacional del Cáncer incluyen: Leucemia Linfoblástica Aguda, en adultos; Leucemia Linfoblástica Aguda, en niños; Leucemia Mieloide Aguda, en adultos; Carcinoma Adrenocortical; Carcinoma Adrenocortical, en niños; Linfoma Relacionado con el SIDA; Neoplasias Malignas relacionados con el SIDA, Cáncer Anal; Astrocitoma Cerebeloso, en niños; Astrocitoma Cerebral, en niños; Cáncer del conducto biliar, Extrahepático; Cáncer de Vejiga, Cáncer de Vejiga, en Niños; Cáncer de hueso, Osteosarcoma/Histiocitoma Fibroso Maligno; Glioma del tronco encefálico, en Niños; Tumor Cerebral, en Adultos; Tumor Cerebral, Glioma del tronco encefálico, en Niños; Tumor Cerebral; Astrocitoma Cerebral, en Niños; Tumor Cerebral, Astrocitoma Cerebral/Glioma Maligno, en Niños; Tumor Cerebral, Ependimoma, en Niños; Tumor Cerebral, Meduloblastoma, en Niños; Tumor Cerebral, Tumores Neuroectodérmicos Primitivos Supratentoriales, en Niños; Tumor Cerebral, Ruta Visual y Glioma Hipotalámico, en Niños; Tumor Cerebral, en Niños (Otro); Cáncer de Mama; Cáncer de Mama y Embarazo; Cáncer de Mama, en Niños; Cáncer de Mama, en Hombres; Adenoma/Carcinoide Bronquial, en Niños; Tumor Carcinoide, en Niños; Tumor Carcinoide, Gastrointestinales; Carcinoma Adrenocortical; Carcinoma, Células de Islotes; Carcinoma de tumor primario desconocido; Linfoma del Sistema Nervioso Central, Primario; Astrocitoma Cerebeloso, en Niños; Astrocitoma Cerebral/Glioma Maligno, en Niños; Cáncer de Cuello Uterino; Cánceres infantiles; Leucemia Linfocítica Crónica; Leucemia Mielógena Crónica; Trastornos Mieloproliferativos Crónicos; Sarcoma de Células Claras de las Vainas del Tendón; Cáncer de Colon; Cáncer Colorrectal, en Niños; Linfoma Cutáneo de células T; Cáncer Endometrial; Ependimoma, en Niños; Cáncer Epitelial, Ovárico; Cáncer Esofágico; Cáncer Esofágico, en Niños; Familia de tumores de Ewing; Tumor extracaneal de Células Germinales, en Niños; Tumor extragonadal de Células Germinales; Cáncer del Conducto Biliar Extrahepático; Cáncer de ojo, Melanoma Intraocular; Cáncer de ojo, Retinoblastoma; Cáncer de Vesícula biliar; Cáncer Gástrico (Estómago); Cáncer Gástrico (Estómago), en Niños; Tumor Carcinoide Gastrointestinal; Tumor de Células Germinales, Extracraneal, en Niños; Tumor de Células Germinales, Extragonadal; Tumor de Células Germinales, Ovárico; Tumor Trofoblástico Gestacional; Glioma, Troncocerebral en Niños;

Glioma Hipotalámico y de la Ruta Visual; Leucemia de Células Pilosas; Cáncer de Cabeza y Cuello; Cáncer Hepatocelular (Hígado), en Adultos (Primario); Cáncer Hepatocelular (Hígado), en Niños (Primario); Linfoma de Hodgkin, en Adultos; Linfoma de Hodgkin, en Niños, Linfoma de Hodgkin Durante el Embarazo; Cáncer
 5 Hipofaríngeo; Glioma Hipotalámico y de la Ruta Visual, en Niños; Melanoma Intraocular; Carcinoma de las Células de los Islotes (Páncreas Endocrino); Sarcoma de Kaposi; Cáncer renal; Cáncer Laríngeo; Cáncer Laríngeo, en Niños; Leucemia, Aguda Linfoblástica, en Adultos; Leucemia, Aguda Linfoblástica, en Niños; Leucemia, Aguda Mieloide, en Adultos; Leucemia, Aguda Mieloide, en
 10 Niños; Leucemia, Crónica Linfocítica; Leucemia, Crónica Mielógena; Leucemia, de Células Pilosas; Cáncer de Labios y de la Cavidad Bucal; Cáncer Hepático, en Adultos (Primario); Cáncer de Hígado, en Niños (Primario); Cáncer Pulmonar, No Microcítico; Cáncer Pulmonar, Microcítico; Leucemia Linfoblástica, Aguda en Adultos; Leucemia Linfoblástica, Aguda en Niños; Leucemia Linfocítica, Crónica;
 15 Linfoma, Relacionado con el SIDA; Linfoma, Sistema Nervioso Central (Primario); Linfoma, Cutáneo de células T; Linfoma, de Hodgkin, en Adultos, Linfoma, de Hodgkin, en Niños; Linfoma, de Hodgkin Durante el Embarazo; Linfoma, No Hodgkin, en Adultos; Linfoma, No Hodgkin, en Niños; Linfoma, No Hodgkin Durante el Embarazo; Linfoma, Sistema Nervioso Central Primario;
 20 Macroglobulinemia, de Waldenstrom; Cáncer de Mama en Hombres; Mesotelioma Maligno, en Adultos; Mesotelioma Maligno, en Niños; Timoma Maligno; Meduloblastoma, en Niños; Melanoma; Melanoma, Intraocular; Carcinoma de Células de Merkel; Mesotelioma, Maligno; Cáncer Escamoso Metastásico del Cuello con tumor Primario Oculto; Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple, en
 25 Niños; Mieloma Múltiple/Neoplasma Celular Plasmático; Micosis Fungoide; Síndromes Mielodisplásicos; Leucemia Mielógena, Crónica; Leucemia Mielógena, Aguda, en Niños; Mieloma, Múltiple; Trastornos Mieloproliferativos, Crónicos; Cáncer de la Cavidad Nasal y Seno Paranasal; Cáncer Nasofaríngeo; Cáncer Nasofaríngeo, en Niños; Neuroblastoma; Linfoma No Hodgkin, Adultos; Linfoma
 30 No Hodgkin, en Niños; Linfoma No Hodgkin Durante el Embarazo; Cáncer Pulmonar No Microcítico; Cáncer oral, en Niños; Cáncer de la Cavidad oral y Labios; Cáncer Orofaringeo; Osteosarcoma/Histiocitoma Fibroso Maligno de Hueso; Cáncer de Ovario, en Niños; Cáncer Epitelial Ovárico; Tumor de Células Germinales Ovaricas; Tumor de Ovario con Bajo Potencial Maligno; Cáncer
 35 Pancreático; Cáncer Pancreático, en Niños; Cáncer Pancreático, Células de los Islotes; Cáncer del Seno Paranasal y/o Cavidad Nasal; Cáncer Paratiroideo; Cáncer de Pene; Feocromocitoma; Tumores Neuroectodérmicos Primitivos Pineal y Supratentorial Primitivo, en Niños; Tumor de la glándula Pituitaria; Neoplasma Celular Plasmático/Mieloma Múltiple; Blastoma Pleuropulmonar; Cáncer Durante
 40 el Embarazo y de Mama; Linfoma Durante el Embarazo y Hodgkin; Linfoma

Durante el Embarazo y No Hodgkin; Linfoma primario del Sistema Nervioso Central; Cáncer Primario de hígado, en Adultos; Cáncer primario de hígado, en Niños; Cáncer de Próstata; Cáncer Rectal; Cáncer de Células Renales (Riñón); Cáncer de Células Renales, en Niños; Cáncer de Células Transicionales de Pelvis renal y Uréter; Retinoblastoma; Rbdomiosarcoma, en Niños; Cáncer de las Glándulas Salivales; Cáncer de las Glándulas Salivales en Niños; Familia de tumores de Ewing, Sarcoma; Sarcoma de Kaposi; Sarcoma (Osteosarcoma)/Histiocitoma Fibroso Maligno Óseo; Sarcoma, Rbdomiosarcoma, en Niños; Sarcoma, de Tejido Blando, en Adultos; Sarcoma, de Tejido Blando, en Niños; Síndrome de Sezary; Cáncer de Piel; Cáncer de Piel, en Niños; Cáncer de Piel (Melanoma); Cáncer de Piel, Células Merkel; Cáncer Pulmonar Microcítico; Cáncer del Intestino Delgado; Sarcoma de Tejido Blando, en Adultos; Sarcoma de Tejido Blando, en Niños; Cáncer de Cuello Escamoso con tumor Primario Oculto, metastásico; Cáncer de Estómago (Gástrico); Cáncer de Estómago (Gástrico), en Niños; Tumores Neuroectodérmicos Primitivos Supratentoriales, en Niños; Linfoma de células T, Cutáneo; Cáncer Testicular; Timoma, en Niños; Timoma, Maligno; Cáncer Tiroideo; Cáncer Tiroideo, en Niños; Cáncer de Células Transicionales de la Pelvis Renal y Uréter; Tumor Trofoblástico, Gestacional; Cáncer de Sitio Primario Desconocido, en Niños, Cánceres Inusuales en Niños; Cáncer de Células Transicionales en Uréter y Pelvis Renal; Cáncer de Uretra; Sarcoma Uterino; Cáncer Vaginal; Glioma de la Ruta Visual e Hipotalámico, en Niños; Cáncer Vulvar; Macroglobulinemia de Waldenstrom y Tumor de Wilms. La metástasis de los cánceres mencionados anteriormente también pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento.

25 *Terapias de Combinación Contra el Cáncer*

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra junto con un tratamiento adicional contra el cáncer. Los tratamientos ejemplares contra el cáncer incluyen, por ejemplo quimioterapia, terapias dirigidas, tales como, terapias con anticuerpos, inhibidores de quinasa, inmunoterapia y terapia hormonal y terapias antiangiogénicas. A continuación se proporcionan ejemplos de cada uno de estos tratamientos.

Como se usa en el presente documento, los términos “combinación”, “combinado” y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede administrarse con otro agente terapéutico, simultánea o secuencialmente, en formas de dosificación unitaria individuales o juntos en una forma de dosificación unitaria sencilla. Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria sencilla que comprende un compuesto de la invención, un agente terapéutico adicional y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad tanto de un compuesto de la invención como del agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se ha descrito anteriormente) que puede combinarse con los materiales transportadores para producir una forma de dosificación sencilla
 5 variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración particular. Preferentemente, las composiciones de la presente invención deben formularse de manera que pueda administrarse una dosificación de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

Quimioterapia

10 En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra con una quimioterapia. La quimioterapia es el tratamiento del cáncer con fármacos que pueden destruir células cancerosas. La "quimioterapia" normalmente se refiere a fármacos citotóxicos que influyen rápidamente en la división de las células en general, a diferencia de la terapia dirigida. Los fármacos
 15 quimioterapéuticos interfieren con la división celular de diversas formas posibles, por ejemplo, con la multiplicación de ADN o la separación de cromosomas recién formados. La mayoría de las formas de quimioterapia se dirigen a dividir rápidamente todas las células y no es específica para las células cancerosas, aunque algún grado de especificidad puede proceder de la incapacidad de muchas
 20 células cancerosas de reparar daños en el ADN, mientras que las células normales generalmente sí pueden. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos usados en la terapia contra el cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, ácido fólico, purina y derivados de pirimidina) y agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, platino,
 25 alquilsulfonatos, hidrazinas, triazenos, aziridinas, venenos del uso, agentes citotóxicos, inhibidores de la topoisomerasa y otros). Los agentes ejemplares incluyen Aclarubicina, Actinomicina, Alitretinon, Altretamina, Aminopterina, ácido Aminolevulínico, Amrubicina, Amsacrina, Anagrelida, trióxido Arsénico, Asparaginasa, Atrasentan, Belotecan, Bexaroteno, Bendamustina, Bleomicina,
 30 Bortezomib, Busulfan, Camptotecina, Capecitabina, Carboplatino, Carbocina, Carmofur, Carmustina, Celecoxib, Clorambucilo, Clormetina, Cisplatino, Cladribina, Clofarabina, Crisantaspasa, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Dactinomicina, Daunorubicina, Decitabina, Demecolcina, Docetaxel, Doxorubicina, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitrucina, Enocitabina, Epirubicina, Estramustina,
 35 Etoglucid, Etopósido, Floxuridina, Fludarabina, Fluorouracilo (5FU), Fotemustina, Gemcitabina, implantes Gliadel, Hidroxicarbamida, Hidroxiurea, Idarubicina, Ifosfamida, Irinotecan, Irofulven, Ixabepilona, Larotaxel, Leucovorina, Doxorubicina liposomal, Daunorubicina liposomal, Lonidamina, Lomustina, Lucantona, Mannosulfan, Masoprocol, Melfalan, Mercaptopurina, Mesna, Metotrexato, Metil
 40 aminolevulinato, Mitobronitol, Mitoguazona, Mitotano, Mitomicina, Mitoxantrona,

Nedaplatino, Nimustina, Oblimersen, Omacetaxina, Ortataxel, Oxaliplatino, Paclitaxel, Pegaspargaso, Pemetrexed, Pentostatina, Pirarubicina, Pixantrona, Plicamicina, Porfimer sódico, Prednimustina, Procarbazona, Raltitrexed, Ranimustina, Rubitecan, Esapacitabina, Semustina, Sitimageno ceradenovec, Estrataplato, Estreptozocina, Talaporfina, Tegafur-uracilo, Temoporfina, Temozolomida, Tenipósido, Tesetaxel, Testolactona, Tetranitrato, Tiotepa, Tiazofurina, Tioguanina, Tipifarnib, Topotecan, Trabectedina, Triazicuona, Trietilenemelamina, Triplatino, Tretinoina, Treosulfan, Trofosfamida, Uramustina, Valrubicina, Verteporfina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinflunina, Vinorelbina, Vorinostat, Zorubicina y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en el presente documento.

Dado que algunos fármacos actúan mejor juntos que en solitario, a menudo se proporcionan al mismo tiempo dos o más fármacos. Frecuentemente, como quimioterapia de combinación, se usan dos o más agentes quimioterapéuticos. En algunas realizaciones, los agentes quimioterapéuticos (incluyendo quimioterapia de combinación) pueden usarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

Terapia dirigida

La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas mal reguladas de células cancerosas. Los fármacos terapéuticos diana de molécula pequeña son generalmente inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas, o de otra manera críticas dentro de una célula cancerosa. Ejemplos destacados son los inhibidores de la tirosina quinasa tales como axitinib, bosutinib, cediranib, desatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib y vandetanib y también inhibidores de quinasa dependiente de ciclina tales como alvocidib y seliciclib. La terapia con anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína sobre la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu, trastuzumab (Herceptin®) típicamente usado en el cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20, rituximab y tositumomab típicamente usado en una diversidad de neoplasias malignas de células B. Otros anticuerpos ejemplares incluyen cetuximab, panitumumab, trastuzumab, alemtuzumab, bevacizumab, edrecolomab y gemtuzumab. las proteínas de fusión ejemplares incluyen aflibercept y denileukin diftitox. En algunas realizaciones, puede usarse terapia dirigida en combinación con un compuesto descrito en el presente documento, por ejemplo Gleevec (Vignari y Wang 2001).

La terapia dirigida también puede implicar péptidos pequeños como “dispositivos buscadores” que pueden unirse a los receptores de la superficie celular o a la matriz extracelular afectada que rodea un tumor. Los radionúclidos

que están unidos a estos péptidos (por ejemplo, los RGD) eventualmente destruyen la célula cancerosa si el núcleo se descompone en las proximidades de la célula. Un ejemplo de dicha terapia incluye BEXXAR®.

Angiogénesis

5 Los compuestos y métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con la angiogénesis. Las enfermedades asociadas con la angiogénesis incluyen cáncer, enfermedades cardiovasculares y degeneración macular.

10 La angiogénesis es el proceso fisiológico que implica el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de los vasos previamente existentes. La angiogénesis es un proceso normal y vital en el crecimiento y desarrollo, así como en la cicatrización de heridas y en los tejidos de granulación. Sin embargo, es también una etapa fundamental en la transición de tumores desde un estado inactivo a uno neoplásico maligno. La angiogénesis puede ser una diana para
15 combatir enfermedades caracterizadas por una mala vascularización o una vasculatura anómala.

 La aplicación de compuestos específicos que pueden inhibir o inducir la creación de nuevos vasos sanguíneos en el organismo puede ayudar a combatir tales enfermedades. La presencia de vasos sanguíneos donde no debería haber
20 ninguno puede afectar a las propiedades mecánicas de un tejido, aumentando la probabilidad de disfunción. La ausencia de vasos sanguíneos en un tejido reparador o de otra manera metabólicamente activo puede inhibir funciones de reparación u otras funciones esenciales. Diversas enfermedades, tales como heridas crónicas isquémicas, son el resultado de una mala formación o insuficiente
25 de vasos sanguíneos y puede tratarse mediante una dilatación local de vasos sanguíneos, llevando así nuevos nutrientes al sitio, facilitando la reparación. Mediante una dilatación local de los vasos sanguíneos pueden crearse otras enfermedades, tales como degeneración macular relacionada con la edad, interfiriendo con procesos fisiológicos y normales.

30 Se ha demostrado que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un contribuidor principal de la angiogénesis, aumentando el número de capilares en una red determinada. La regulación positiva del VEGF es un componente principal de la respuesta fisiológica al ejercicio y su función en la angiogénesis se sospecha que es un posible tratamiento en lesiones vasculares.
35 Estudios *in vitro* demuestran claramente que el VEGF es un fuerte estimulador de la angiogénesis porque, en presencia de este factor de crecimiento, las células endoteliales en sembradas en placas, proliferarán y migrarán, eventualmente formando estructuras tubulares similares a capilares.

 Los tumores inducen el desarrollo de vasos sanguíneos (angiogénesis)
40 secretando diversos factores de crecimiento (por ejemplo VEGF). Factores de

crecimiento, tales como bFGF y VEGF, pueden inducir el desarrollo de capilares en el tumor, que algunos investigadores sospechan aporte de nutrientes necesarios, lo que permite la expansión del tumor

La angiogénesis representa una excelente diana terapéutica para el
5 tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Es un fuerte proceso fisiológico subyacente a la manera natural en la que el organismo responde a una disminución de aporte sanguíneo a órganos vitales, concretamente la producción de nuevos vasos colaterales para superar la lesión isquémica.

La sobreexpresión de VEGF produce permeabilidad aumentada en los
10 vasos sanguíneos además de estimular la angiogénesis. En la degeneración macular húmeda, el VEGF produce la proliferación de capilares en la retina. Dado que el aumento en la angiogénesis también produce edema, la sangre y otros fluidos retinales se filtran dentro de la retina, causando pérdida de visión.

La terapia angiogénica puede incluir inhibidores de quinasa, que dirigen el
15 factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), tales como sunitinib, sorafenib o anticuerpos monoclonales o “señuelos” receptores contra VEGF o receptores VEGF que incluyen bevacizumab o VEGF-Trap o talidomida o sus análogos (lenalidomida, pomalidomida) o agentes que dirigen dianas angiogénicas no-VEGF tales como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), angiopoyetinas o
20 angioestatina o endostatina.

Epigenética

Los compuestos y métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno asociado con la epigenética. La epigenética es el estudio de cambios hereditarios en el fenotipo o
25 expresión de genes causados por mecanismos distintos de los cambios en la secuencia de ADN subyacente. Un ejemplo de cambios epigenéticos en biología eucariota es el proceso de diferenciación celular. Durante la morfogénesis, las células madre se convierten en las diversas líneas celulares del embrión que a su vez se convierten en células completamente diferenciadas. En otras palabras, a
30 medida que continúa dividiéndose, un solo ovocito fertilizado cambia en los muchos tipos de células incluyendo neuronas, miocitos, epitelio, vasos sanguíneos, etc. Esto se hace activando algunos genes inhibiendo otros al mismo tiempo.

Los cambios epigenéticos se conservan cuando las células se dividen. La
35 mayoría de los cambios epigenéticos solo se producen durante el transcurso de vida de un organismo individual, pero, si se ha producido una mutación en el ADN en un espermatozoido u ovocito, que da como resultado la fertilización, entonces algunos cambios epigenéticos se heredan de una generación a otra. Los procesos epigenéticos específicos incluyen paramutación, marcadores sociales, impronta
40 genética, silenciamiento génico, inactivación del cromosoma X, efecto posicional,

reprogramación, transversión, efectos maternos, el avance de carcinogénesis, muchos efectos de teratógenos, regulación de modificaciones de histonas y heterocromatina y limitaciones técnicas que afectan a la partenogénesis y clonación.

5 Las enfermedades ejemplares asociadas con la epigenética incluyen el síndrome ATR, el síndrome de cromosoma X frágil, el síndrome ICF, el síndrome de Angelman, el síndrome de Prader-Wills, BWS, síndrome de Rett, α -talasemia, cáncer, leucemia, síndrome de Rubinstein-Taybi y síndrome de Coffin-Lowry.

10 La primera enfermedad humana relacionada con la epigenética fue el cáncer. Los investigadores encontraron que el tejido enfermo de pacientes con cáncer colorrectal tenía menos metilación de ADN que el tejido normal de los mismos pacientes. Dado que los genes metilados están típicamente desactivados, la pérdida de metilación del ADN puede producir activación de genes anómalamente alta alterando la organización de la cromatina. Por otro lado, 15 demasiada metilación puede anular la función de genes supresores tumorales protectores.

La metilación del ADN se produce en los sitios CpG, y la mayoría de citosinas en CpG están metiladas en mamíferos. Sin embargo, existen tramos de ADN cerca de regiones promotoras que tienen mayores concentraciones de sitios 20 CpG (conocidos como islas CpG) que están libres de metilación en células normales. Estas islas CpG se vuelven excesivamente metiladas en células cancerosas, produciendo así genes que no deben silenciarse para desactivarse. Esta anomalía es el cambio epigenético distintivo que se produce en tumores y sucede precozmente en el desarrollo del cáncer. La hipermetilación de las islas 25 CpG puede producir tumores por interrupción de genes supresores tumorales. De hecho, estos tipos de cambios pueden ser más comunes en cáncer humano que en mutaciones de la secuencia del ADN.

Además, aunque los cambios epigenéticos no modifican la secuencia de ADN, estos pueden causar mutaciones. Aproximadamente la mitad de los genes 30 que producen formas familiares o heredadas de cáncer se desactivan por metilación. La mayoría de estos genes normalmente suprimen la formación de tumores y ayudan a reparar el ADN, incluyendo O⁶-metilguanina-ADN metiltransferasa (*MGMT*), inhibidor 2B quinasa dependiente de ciclina *MLH1* (*CDKN2B*), y *RASSF1A*. Por ejemplo, la hipermetilación del promotor de la *MGMT* 35 hace que aumente el número de mutaciones de G a A.

La hipermetilación también puede conducir a inestabilidad de microsatélites, que son secuencias repetidas de ADN. Los microsatélites son comunes en individuos normales y normalmente consisten en repeticiones del dinucleótido CA. Demasiada metilación del promotor del gen reparador del ADN *MLH1* puede 40 producir un microsatélite inestable y más largo o más corto. La inestabilidad de los

microsatélites se ha relacionado con muchos cánceres, incluyendo cáncer colorrectal, endometrial, de ovario y cánceres gástricos.

El síndrome del cromosoma X frágil es la discapacidad mental más frecuentemente heredada, particularmente en hombres. Ambos sexos pueden verse afectados por esta afección, pero dado que los hombres solo poseen un cromosoma X, un cromosoma X frágil impactará en ellos más gravemente. De hecho, el síndrome X frágil se produce aproximadamente en 1 de 4.000 hombres y en 1 de 8.000 mujeres. Las personas con este síndrome poseen una grave discapacidad intelectual, un desarrollo verbal retrasado y un comportamiento de “tipo autista”.

El síndrome del cromosoma X frágil se llama así por el modo en el que parte del cromosoma X, que contiene la anomalía genética, aparece al microscopio; normalmente aparece como si estuviese colgando de una cadena y se pudiese romper fácilmente. Este síndrome está producido por una anomalía en el gen *FMR1* (retraso mental 1 X frágil 1). Las personas que no tienen el síndrome del X frágil tienen de 6 a 50 repeticiones del trinucleótido CGG en su gen *FMR1*. Sin embargo, individuos con más de 200 repeticiones tienen una mutación completa, y normalmente muestran síntomas del síndrome. Demasiados trinucleótidos CGG hacen que las islas CpG en la región promotora del gen *FMR1* comiencen a metilarse; normalmente no lo están. Esta metilación desactiva el gen, deteniendo al gen *FMR1* de la producción de una proteína importante denominada proteína del retraso mental X frágil. La pérdida de esta proteína específica produce el síndrome X frágil. Aunque se ha prestado mucha atención a la mutación de expansión CGG como la causa del X frágil, el cambio epigenético asociado con la metilación de *FMR1* es el causante real del síndrome.

El síndrome del X frágil no es el único trastorno asociado con el retraso mental que implica cambios epigenéticos. Otras afecciones de este tipo incluyen los síndromes de Rubenstein-Taybi, Coffin-Lowry, Prader-Willi, Angelman, Beckwith-Wiedemann, ATR-X y Rett.

Las terapias epigenéticas incluyen inhibidores de enzimas que controlan modificaciones epigenéticas, específicamente las ADN metiltransferasas y las histona deacetilasas, que han demostrado efectos anti-tumorigénicos prometedores para algunas neoplasias malignas, así como oligonucleótidos antisentido y ARNip.

35 *Inmunoterapia*

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra con una inmunoterapia. La inmunoterapia contra el cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir al propio sistema inmunitario del paciente a combatir el tumor. Los métodos contemporáneos para generar una respuesta inmunitaria contra tumores incluyen,

inmunoterapia intravesical con BCG para el cáncer de vejiga superficial, la vacuna Provenge contra el cáncer de próstata y el uso de interferones y otras citocinas para inducir una respuesta inmunitaria en pacientes con carcinoma de células renales y melanoma.

- 5 El trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas puede considerarse una forma de inmunoterapia, dado que las células inmunitarias donantes a menudo atacarán al tumor en un efecto de injerto contra tumor. En algunas realizaciones, los agentes inmunoterapéuticos pueden usarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

10 *Terapia Hormonal*

- En algunas realizaciones, un compuesto descrito en la presente invención se administra como una terapia hormonal. El crecimiento de algunos cánceres puede inhibirse proporcionando o bloqueando determinadas hormonas. Los ejemplos habituales de tumores sensibles a hormonas incluyen determinados tipos de cánceres de mama y próstata, así como determinados tipos de leucemias que responden a determinados retinoides/ácidos retinoicos. La retirada o bloqueo de estrógeno o testosterona es a menudo un tratamiento adicional importante. En determinados cánceres, la administración de agonistas hormonales, tales como progesteronas, puede ser terapéuticamente beneficioso. En algunas realizaciones, los agentes de terapia hormonal pueden usarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

Inflamación y Enfermedades Autoinmunes

- Los compuestos y métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno asociado con inflamación, particularmente en seres humanos y en otros mamíferos. Un compuesto descrito en el presente documento puede administrarse antes de la aparición de, durante, o después del inicio de la inflamación. Cuando los compuestos se usan profilácticamente, preferentemente se proporcionan con antelación a cualquier respuesta o síntoma inflamatorio. La administración de los compuestos puede prevenir o atenuar respuestas o síntomas inflamatorios. La afecciones inflamatorias ejemplares incluyen, por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artropatía degenerativa, espondiloartropatías, otras artritis inflamatorias seronegativas, polimialgia reumática, diversas vasculitis (por ejemplo, arteritis de células gigantes, ANCA+ vasculitis), artritis gotosa, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, osteoporosis, diabetes, (por ejemplo, diabetes mellitus insulino dependiente o diabetes de aparición juvenil), calambres menstruales, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerosa, gastritis, esofagitis, pancreatitis, peritonitis, enfermedad de Alzheimer, choque, espondilitis

anquilosante, gastritis, conjuntivitis, pancreatitis (aguda o crónica), síndrome de disfunción multiorgánica (por ejemplo, tras septicemia o traumatismo), infarto de miocardio, aterosclerosis, ictus, lesión por reperfusión (por ejemplo, debido a derivación cardiopulmonar o diálisis renal), glomerulonefritis aguda, lesiones por calor (por ejemplo, quemaduras solares), enterocolitis necrotizante, síndromes asociados a transfusión de granulocitos, y/o síndrome de Sjogren. Las afecciones inflamatorias ejemplares de la piel incluye, por ejemplo, eccema, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, urticaria, escleroderma, psoriasis y dermatosis con componentes inflamatorios agudos.

En otra realización, un compuesto o método descrito en el presente documento puede usarse para tratar o prevenir alergias y afecciones respiratorias, incluyendo asma, bronquitis, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica, toxicidad a oxígeno, enfisema, bronquitis crónica, síndrome de distrés respiratorio agudo y cualquier enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los compuestos pueden usarse para tratar infecciones de hepatitis crónicas que incluyen la hepatitis B y la hepatitis C.

Adicionalmente, un compuesto o método descrito en el presente documento puede usarse para tratar enfermedades autoinmunes y/o inflamación asociada con enfermedades autoinmunes tales como enfermedades autoinmunes de órganos y tejidos (por ejemplo, síndrome de Raynaud), escleroderma, miastenia grave, rechazo de trasplante, choque endotóxico, septicemia, psoriasis, eccema, dermatitis, esclerosis múltiple, tiroiditis autoinmune, uveítis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmune (conocida también como síndrome poliglandular autoinmune) y enfermedad de Grave.

En una realización particular los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar la esclerosis múltiple. En un aspecto específico en el compuesto usado para tratar la esclerosis múltiple es un Compuesto (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona).

Terapia de Combinación

En determinadas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento puede administrarse en solitario o en combinación con otros compuestos útiles para el tratamiento o prevención de inflamación. Los agentes antiinflamatorios ejemplares incluyen, por ejemplo, esteroides (por ejemplo, cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, 6[alfa]-metilprednisona, triamcinolona, betametasona o dexametasona), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS (por ejemplo, aspirina, acetaminofeno, tolmetina, ibuprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, nabumetona, rofecoxib, celecoxib, etodolac o nimesulida). En otra realización, el otro agente terapéutico es un antibiótico (por

- ejemplo, vancomicina, penicilina, amoxicilina, ampicilina, cefotaxime, ceftriaxona, cefixime, rifampinmetronidazol, doxiciclina o estreptomicina). En otra realización, el otro agente terapéutico es un inhibidor de PDE4 (por ejemplo, roflumilast o rolipram). En otra realización, el otro agente terapéutico es una antihistamina (por ejemplo, ciclizina, hidroxizina, prometazina o difenhidramina). En otra realización, el otro agente terapéutico es un agente anti-malaria (por ejemplo, artemisinina, artemeter, artsunato, fosfato de cloroquina, clorhidrato de mefloquina, doxiciclin hclato, clorhidrato de proguanilo, atovacuona o halofantrina). En otra realización, el otro compuesto es drotrecogin alfa.
- 10 Ejemplos adicionales de agentes antiinflamatorios incluyen, por ejemplo, aceclofenaco, acemetacina, ácido e-acetamidocaproico, acetaminofeno, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico, S-adenosilmetionina, alclofenaco, alclometasona, alfentanil, algestona, alilprodina, alminoprofeno, aloxiprina, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, amcinonida, amfenaco,
- 15 amino-clortenoxazina, ácido 3-amino-4-hidroxibutírico, 2-amino-4-picolina, aminopropilona, aminopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxicam, amtolmetina guacilo, anileridina, antipirina, antrafenina, apazona, beclometasona, bendazac, benorilato, benoxaprofeno, benzpiperilona, bencidamina, bencilmorfina, bermoprofeno, betametasona, bezitramida, [alfa]-bisabolol, bromfenaco, p-
- 20 bromoacetanilida, acetato del ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, bucetina, ácido buclórico, bucolome, budesonida, bufexamac, bumadizona, buprenorfina, butacetina, butibufeno, butofanol, carbamazepina, carbifeno, carprofeno, carsalam, celecoxib, clorobutanol, cloroprednisona, clortenoxazina, salicilato de colina, cincofeno, cinmetacina, ciramadol, clidanac, clobetasol, clocortolona, clometacina,
- 25 clonitaceno, clonixina, clopiraco, cloprednol, clove, codeína, metilbromuro de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cortisona, cor-tivazol, cropropamida, crotetamida, deflazacort, desomorfina, desonida, desoximetasona, dexametasona, dexoxadrol, dextromoramida, dezocina, diampromida, diclofenaco, difenamizol, difenpiramida, diflorasona, diflucortolona, diflunisal, difluprednato,
- 30 dihidrocodeína, enol acetato de dihidrocodeinona, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, diprocetilo, dipirona, ditazol, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, enoxolona, eprizol, eptazocina, etersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxazeno, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitaceno,
- 35 etoricoxib, eugenol, felbinac, fenbufeno, ácido fenclórico, fendosal, fenoprofeno, fentanilo, fentiazac, fepradinol, feprazona, floctafenina, fluaza-cort, flucoronida, ácido flufenámico, flumetasona, flunisolida, flunixin, flunoxaprofeno, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortín butilo, fluocoitolona, fluoresona, fluorometolona, fluperolona, flupirtina, fluprednidenol, fluprednisolona,
- 40 fluprocuazona, flurandrenolida, flurbiprofeno, formocortal, fosfosal, ácido genticónico,

glafenina, glucametacina, glicol salicilato, guaiazuleno, halcinonida, halobetasol, halometasona, haloprednona, heroína, hidrocodona, hidrocortamato, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, succinato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona, hidrocortisona 21-lisinato, cipionato de hidrocortisona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenaco, ibuprofeno, ibuproxam, salicilato de imidazol, indometacina, indoprofeno, isofezolac, isoflupredona, acetato de isoflupredona, isoladol, isometadona, isonixina, isoxepac, isoxicam, ketobemidona, ketoprofeno, ketorolaco, p-lactofenetida, lefetamina, levallorfan, levorfanol, levofenacil-morfán, lofentanil, lonazolac, lornoxicam, loxoprofeno, acetilsalicilato de lisina, mazipredona, ácido meclofenámico, medrisona, ácido mefenámico, meperidina, meprednisona, meptazinol, mesalamina, metazocina, metadona, metotrimoprazina, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, sulepnato de metilprednisolona, ácido metiazínico, metofolina, metopón, mofebutazona, mofezolac, morazona, morfina, hidrocloruro de morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfina, mirofina, nabumetona, nalbufina, salicilato de 1-naftilo, naproxeno, narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozín, oxicodona, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum, parametasona, paranilina, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadoxona, fenazocina, hidrocloruro de fenazopiridina, fenocol, fenoperidina, fenopirazona, fenomorfán, acetilsalicilato de fenilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, feniramidol, piketoprofeno, piminodina, pipebuzona, piperilona, pirazolaco, piritramida, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, prednicarbato, prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, proglumetacina, proheptazina, promedol, propacetamol, properidina, propiram, propoxifeno, propiphenazona, procuazona, ácido protizínico, proxazol, ramifenazona, remifentanilo, me-tilsulfato de rimazolio, salacetamida, salicina, salicilamida, ácido salicilamida o-acético, ácido salicílico, ácido salicilsulfúrico, salsalato, salverina, simetrida, sufentanilo, sulfasalazina, sulindac, superóxido dismutasa, suprofeno, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico, tiaramida, tilidina, tinoridina, tixocortol, ácido tolfenámico, tolmetín, tramadol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, tropesina, viminol, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno o zomepirac.

35 En una realización, un compuesto descrito en el presente documento puede administrarse con un inhibidor selectivo de COX-2 para el tratamiento o prevención de inflamación. Los inhibidores selectivos de COX-2 ejemplares incluyen, por ejemplo, deracoxib, parecoxib, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib y lumiracoxib.

40 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto que se administra

en combinación con una antraciclina o un inhibidor de Topo II. En determinadas realizaciones, se proporciona un compuesto que se administra en combinación con Doxorubicina (Dox). En determinadas realizaciones, se proporciona un compuesto que se administra en combinación con bortezomib (y más ampliamente incluyendo carfilzomib). Sorprendentemente se descubrió que un compuesto proporcionado en combinación con Dox o bortezomib daba como resultado un efecto sinérgico (es decir, más que aditivo).

Infecciones Virales

Los compuestos y métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con una infección viral, particularmente en seres humanos y en otros mamíferos. Un compuesto descrito en el presente documento puede administrarse antes de la aparición, durante o después del inicio de la infección viral. Cuando se usan profilácticamente, los compuestos se proporcionan preferentemente por adelantado de cualquier enfermedad viral o síntoma del mismo.

Las enfermedad virales ejemplares incluyen faringitis febril aguda, fiebre faringoconjuntival, queratoconjuntivitis epidémica, gastroenteritis infantil, infecciones por Coxsackie, mononucleosis infecciosa, linfoma de Burkitt, hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, infección primaria del VHS-1 (por ejemplo, gingivoestomatitis en niños, amigdalitis y faringitis en adultos, queratoconjuntivitis), infección latente del VHS-1 (por ejemplo, herpes labial y calenturas), infección primaria del VHS-2, infección latente del VHS-2, meningitis aséptica, mononucleosis infecciosa, enfermedad de inclusión citomegálica, sarcoma de Kaposi, enfermedad multicéntrica de Castleman, linfoma de derrame primario, SIDA, gripe, síndrome de Reye, sarampión, encefalomiелitis postinfecciosa, paperas, lesiones epiteliales hiperplásicas (por ejemplo, verrugas comunes, planas, plantares y anogenitales, papilomas laríngeos, epidermodisplasia verruciformis), carcinoma de cuello uterino, carcinoma de células escamosas, crup, neumonía, bronquiolitis, resfriado común, Poliomiелitis, Rabia, síndrome de tipo gripal, bronquiolitis grave con neumonía, sarampión alemán, rubeola congénita, varicela y herpes zoster.

Los patógenos virales ejemplares incluyen Adenovirus, Coxsackievirus, virus del Dengue, Virus de la Encefalitis, virus del Epstein-Barr, virus de la Hepatitis A, virus de la Hepatitis B, virus de la Hepatitis C, virus del Herpes simple de tipo 1, virus del Herpes simple de tipo 2, citomegalovirus, herpesvirus humano de tipo 8, virus de la inmunodeficiencia humana, virus grupal, virus del Sarampión, virus de las Paperas, papilomavirus humano, virus paragripal, Poliovirus, virus de la Rabia, virus respiratorio sincital, virus de la Rubeola, virus varicela-zoster, virus del Nilo Occidental, Dungee y virus de la fiebre amarilla. Los patógenos virales también pueden incluir virus que producen infecciones virales resistentes.

Los fármacos antivirales son una clase de medicaciones usadas específicamente para el tratamiento de infecciones virales. La acción antiviral generalmente se incluye dentro de uno de tres mecanismos: interferencia con la capacidad de un virus para infiltrarse una célula diana (por ejemplo, amantadina, rimantadina y pleconaril), inhibición de la síntesis del virus (por ejemplo, análogos de nucleósidos, por ejemplo, aciclovir y zidovudina (AZT), e inhibición de la liberación del virus (por ejemplo, zanamivir y oseltamivir).

Oftalmología

Los compuestos y métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar o prevenir un trastorno oftalmológico. Los trastornos oftalmológicos ejemplares incluyen edema macular (edema macular diabético o no diabético), formas seca y húmeda de la degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular disciforme relacionada con la edad, edema macular cistoideo, edema palpebral, edema retinal, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveítis, iritis, vasculitis retinal, endoftalmitis, panoftalmitis, oftalmia metastásica, coroiditis, epitelitis pigmentaria retinal, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, episcleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulvar, queratitis, blefaritis, desprendimiento de retina exudativo, úlcera corneal, úlcera conjuntival, queratitis numular crónica, enfermedad oftálmica asociada con hipoxia o isquemia, retinopatía de la prematuridad, retinopatía proliferativa diabética, vasculopatía coroidea polipoidal, proliferación angiomasosa retinal, oclusión arterial retiniana, oclusión de la vena retiniana, enfermedad de Coats, vitreoretinopatía exudativa familiar, enfermedad sin pulso (enfermedad de Takayasu), enfermedad de Eales, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, retinopatía leucémica, hiperviscosidad de la sangre, síndrome de hiperviscosidad sanguínea, macroglobulinemia, retinopatía asociada a interferón, retinopatía hipertensiva, retinopatía por radiación, déficit de células madre del epitelio corneal y cataratas.

Enfermedades Neurodegenerativas

La neurodegeneración es el término general para la pérdida progresiva de estructura o función de neuronas, incluyendo la muerte de las neuronas. Muchas enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Parkinson y de Huntington, se producen como un resultado de procesos neurodegenerativos. A medida que progresa la investigación, aparecen muchas similitudes que relacionan estas enfermedades con otras a un nivel subcelular. El descubrimiento de estas similitudes ofrece la esperanza de avances terapéuticos que podrían mejorar simultáneamente muchas enfermedades. Existen muchos paralelismos entre diferentes trastornos neurodegenerativos que incluyen ensamblajes atípicos de proteínas así como muerte celular inducida.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por pérdida de neuronas y

sinapsis en la corteza cerebral y en determinadas regiones subcorticales. Esta pérdida da como resultado una enorme atrofia de las regiones afectadas, incluyendo degeneración en el lóbulo temporal y lóbulo parietal, y partes de la corteza frontal y giro cingulado.

5 La enfermedad de Huntington produce astrogliosis y pérdida de neuronas espinosas medianas. Las áreas del cerebro están afectadas de acuerdo con su estructura y con los tipos de neuronas que contienen, reduciendo de tamaño a medida que acumulativamente pierden células. Las áreas afectadas están principalmente en el cuerpo estriado pero también en las cortezas frontal y
10 temporal. El núcleo subtalámico del cuerpo estriado envía señales de control al globo pálido, que inicia y modula el movimiento. De este modo, señales más débiles del núcleo subtalámico causan iniciación y modulación del movimiento reducidos, dando como resultado los movimientos característicos del trastorno. Los tratamientos ejemplares para la enfermedad de Huntington incluyen
15 tetrabenazina, neurolépticos, benzodiazepinas, amantadina, remacemida, ácido valproico, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), mirtazapina y antipsicóticos.

El mecanismo mediante el cual se pierden células cerebrales en el Parkinson puede consistir en una acumulación anómala de la proteína alfa-sinucleína unida a la ubiquitina en las células dañadas. El complejo ubiquitina-alfa-sinucleína no puede dirigirse al proteosoma. Esta acumulación de proteína forma inclusiones citoplásmicas proteináceas denominadas cuerpos de Lewy. La última investigación sobre la patogénesis de la enfermedad ha demostrado que la muerte de neuronas dopaminérgicas por la alfa-sinucleína se debe a un defecto en la
25 maquinaria que transporta a las proteínas entre dos orgánulos celulares principales - el retículo endoplásmico (RE) y el aparato de Golgi. Determinadas proteínas como Rab1 pueden invertir este defecto causado por la alfa-sinucleína en modelos de animales. Las terapias ejemplares de la enfermedad de Parkinson incluyen levodopa, agonistas de dopamina de manera que se incluyen
30 bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, piribedil, cabergolina, apomorfina y lisurida, inhibidores de la dopa descarboxilasa, inhibidores de MAO-B tales como selegileno y rasagileno, anticolinérgicos de amantadina.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA/Enfermedad de Lou Gehrig) es una enfermedad en la que las neuronas motoras se dirigen selectivamente para la
35 degeneración. Las terapias ejemplares de la ELA incluyen riluzol, baclofeno, diazepam, trihexifenidil y amitriptilina.

Otros agentes terapéuticos ejemplares para enfermedades neurodegenerativas incluyen oligonucleótidos antisentido y células madre.

Otros trastornos

40 Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento

también pueden usarse para tratar trastornos de crecimiento de tejido anómalo y fibrosis, incluyendo cardiomiopatía dilatadora, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, glomerulonefritis y otros trastornos renales.

5 La descripción anterior generalmente describe la presente invención. Puede obtenerse un entendimiento más completo por referencia a los siguientes Ejemplos específicos. Estos ejemplos se describen exclusivamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito de la invención. Según las circunstancias pueden sugerirse o ser de provecho contemplar cambios en forma
10 y sustitución de equivalentes. Aunque en el presente documento se han empleado términos específicos, tales términos están destinados a un sentido descriptivo y no pretenden ser limitativos.-

EJEMPLOS

Abreviaturas

15	atm	Atmósfera
	ac.	Acuoso
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	Boc	terc-butoxicarbonilo
	CDI	N,N'-Carbonildiimidazol
20	DCC	N,N-Diciclohexilcarbodiimida
	DCM	Diclorometano
	DBU	⁹ Diaza(1,3)biciclo[5,4,0]undecano
	DEA	N,N-Diisopropil etilamina
	DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
25	DIC	N,N'-Diisopropilcarbodiimida
	DMAP	N,N-Dimetil-4-aminopiridina
	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DPPF	Difenilfosfinoferroceno
30	EA	Acetato de etilo
	EDCI	Clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida
	EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	Et ₂ O	Éter dietílico
	EtOAc	Acetato de Etilo
35	EtOH	Etanol
	Etl	Yodoetano
	Et	Etilo
	Fmoc	9-fluorenilmetiloxycarbonilo
	h	hora u horas
40	HetAr	Heteroarilo

	HOBt	N-Hidroxibenzotriazol
	HBTU	Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
5	LAH	Hidruro de litio y aluminio
	LCMS	Espectrometría de masas de HPLC
	MCPBA	Ácido m-clorbenzoico
	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Metanol
10	min	Minutos
	MeI	yodometano
	MeMgCl	Cloruro de metil magnesio
	Me	Metilo
	n-BuLi	1-Butillitio
15	NaOAc	Acetato sódico
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	NMP	N-Metil pirrolidinona
	nBuLi	1-Butil litio
	o.n.	Durante la noche
20	matraz de fondo redondo	Matraz de fondo redondo
	TA, ta, t.a.	Temperatura ambiente
	T3P	Anhídrido propilfosfónico (disponible de Archimica)
	TEA	Trietilamina
	THF	Tetrahidrofurano
25	nBu	Butilo normal
	OMs	Éster mesilato o metano sulfonato
	OTs	Éster tosilato, tolueno sulfonato o sulfonato de 4-metilbenceno
	PCC	Clorocromato de piridinio
	PPTS	p-Toluenosulfonato de piridinio
30	TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
	pTsOH	Ácido p-toluenosulfónico
	SPE	Extracción en fase sólida (que contiene normalmente gel de sílice para mini-cromatografía)
	sat.	Saturado
35	GP	Grupo protector
	min	minutos

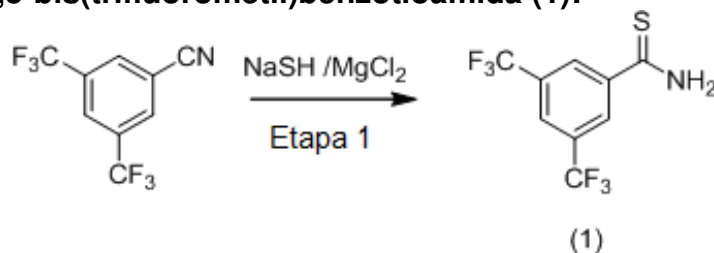
A lo largo de la siguiente descripción de dichos procesos debe entenderse, cuando sea adecuado, que se añadieron grupos protectores adecuados a, y posteriormente se retiraron de, los diversos reactivos intermedios de una manera que será evidente para un experto en materia de síntesis orgánica. Se describen

procedimientos convencionales para el uso de dichos grupos protectores, así como ejemplos de grupos protectores adecuados, por ejemplo, en “Protective Groups in Organic Synthesis”, T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999). También debe entenderse que una transformación de un grupo o sustituyente en otro grupo o sustituyente por manipulación química puede realizarse sobre cualquier intermedio o producto final en la ruta sintética hacia el producto final, en el que el tipo posible de transformación se limita únicamente por incompatibilidad inherente de otras funcionalidades portadas por la molécula en dicha etapa para las condiciones o reactivos empleados en la transformación.

Dichas incompatibilidades inherentes y modos de superarlas realizando transformaciones adecuadas y etapa sintéticas en un orden adecuado, serán evidentes para un experto en materia de síntesis orgánica. Más adelante, se proporcionan ejemplos de transformaciones, y debe entenderse que las transformaciones descritas no se limitan únicamente a los grupos genéricos o sustituyentes para los que se ilustran las transformaciones. Se proporcionan referencias y descripciones sobre otras transformaciones adecuadas en “Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations” R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989). Se describen referencias y descripciones de otras transformaciones adecuadas en libros de texto de química orgánica, por ejemplo, “Advanced Organic Chemistry”, March, 4ª ed. McGraw Hill (1992) o, “Organic Synthesis”, Smith, McGraw Hill, (1994). Las técnicas para la purificación de intermedios y productos finales incluyen, por ejemplo, cromatografía de fase directa e inversa sobre una columna o plato giratorio, recristalización, destilación y extracción líquido-líquido o sólido-líquido, que serán evidentes para un experto en la materia. Las definiciones de sustituyentes y grupos son como en la fórmula I excepto cuando se definen de manera diferente. La expresión “temperatura de la habitación” y “temperatura ambiente” significarán, a menos que se indique otra cosa, una temperatura entre 16 y 25 °C. El término “reflujo” significará, a menos que se indique otra cosa, en referencia a un disolvente empleado a una temperatura o por debajo del punto de ebullición del disolvente nombrado.

Síntesis de producto intermedio común 4

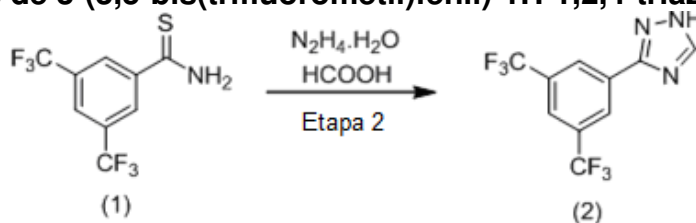
Síntesis de 3,5-bis(trifluorometil)benzotioamida (1):



Un matraz de fondo redondo de 3 bocas se cargó con una solución 3,5-bis(trifluorometil)benzonitrilo (200 g, 1,0 equiv.) en DMF (1 l), a lo que se añadió

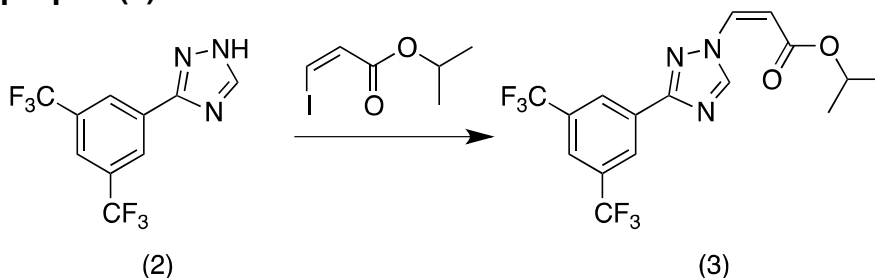
NaSH (123,7 g, 2,0 equiv.) y MgCl_2 (186,7 g, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 h antes de verterse en suspensión de agua helada (10 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar 205 g (90 % de rendimiento) de la tioamida deseada en bruto (1), que se usó como tal en la siguiente etapa.

Síntesis de 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol (2):



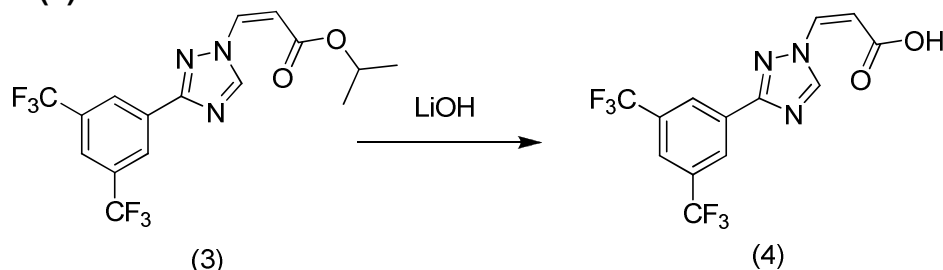
Una solución de 3,5-bis(trifluorometil)benzotioamida (1) (205,65 g) en DMF (1,03 l) se trató con hidrazina hidrato (73,16 ml, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. antes de tratarse con ácido fórmico (1,03 l). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 90 °C durante 2-3 h a continuación se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (7 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 1 l), Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar 180 g de compuesto en bruto. Este material en bruto se lavó con éter de petróleo (3 x 500 ml), se filtró y se secó bien para dar 160 gramos (75 % de rendimiento) de triazol (2) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Síntesis de 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo (3):



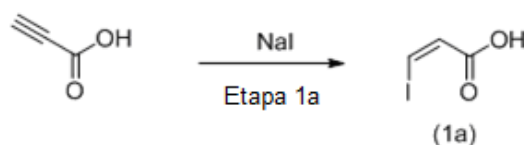
Un matraz de fondo redondo de 3 bocas se cargó con una solución de 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol (2) (160 g, 1,0 equiv.) en DMF (960 ml). La solución se trató DABCO (127,74 g, 2 equiv.) y se agitó durante 30 min antes de tratarse con 3-yodoacrilato de (Z)-isopropilo (150,32 g, 1,1 equiv.). Después de 1 h la mezcla de reacción se vertió en suspensión de agua helada (5 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar 250 g de compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano) dio 138 g (61 % de rendimiento) de isopropil éster puro (3).

Síntesis de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (4):



Un matraz de fondo redondo de 3 bocas se cargó con una solución de 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo (3) (130 g, 1,0 equiv.) en THF (1,3 l) y se trató con una solución de LiOH (69,3 g, 5 equiv.) en agua (1,3 l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3-4 h antes de diluirse con 400 ml de agua, se acidificó (pH = 2-3) con HCl acuoso diluido y se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 110 g (94 % de rendimiento) del compuesto deseado (4); relación de Z/E = 90,0/8,2 por LCMS.

Síntesis de ácido (Z)-3-yodoacrílico (1a):

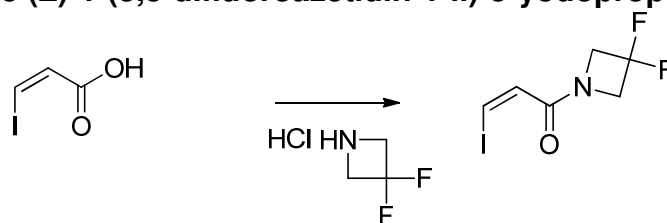


Una solución de ácido propiólico (50,0 g, 1,0 equiv.) en ácido acético (500

ml.), se trató con yoduro de sodio (213,97 g, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 100 °C durante 2-3 h a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua helada (5,0 l), se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 1 l), se secó sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar 90,0 g de compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, elución con MeOH : CH₂Cl₂) dando 56,0 g (39,7 % de rendimiento) de ácido carboxílico puro (1a).

10 **Ejemplo 1**

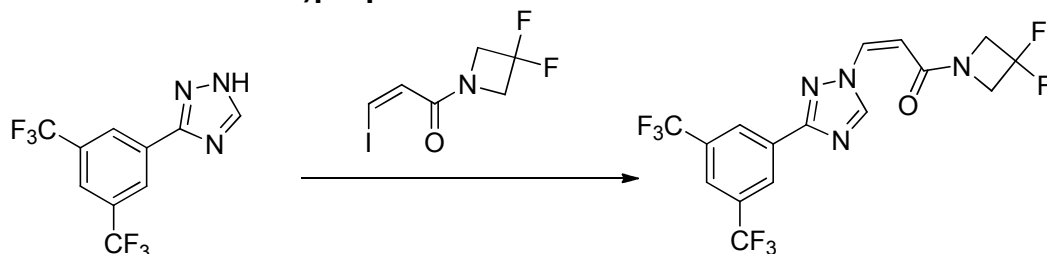
Síntesis de (Z)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-yodoprop-2-en-1-ona (2a):



Una solución de ácido (Z)-3-yodoacrílico (1a) (2,75 g, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (25,0 ml) se enfrió a 0 °C y secuencialmente se trató con DIPEA (1,96 g, 1,1 equiv.), HATU (5,78 g, 1,1 equiv.) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (1,98 g, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2-3 h antes de filtrarse, y se concentró a presión reducida dando 3,5 g de compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, elución con EtOAc/hexano) dio 1,89 g del compuesto deseado puro. Rendimiento (49,87 %).

20 Masa: (ES+) 273,8 (M+1).

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona:

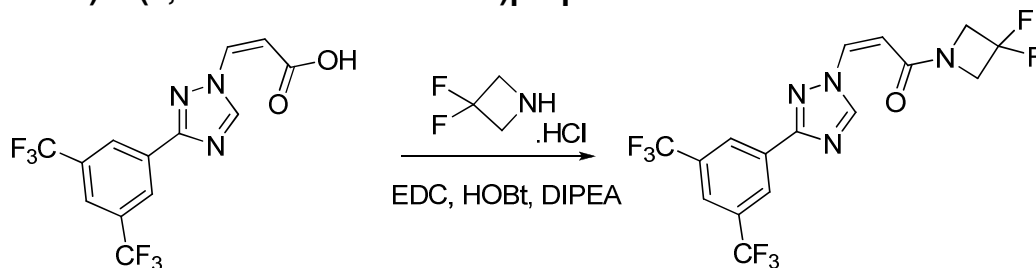


Una solución de 3-(3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol
 5 (2) (1,5 g, 1,0 equiv.) en DMF (9,0 ml) se trató con DABCO (1,19 g, 2,0 equiv.) y
 se agitó durante 30 mins antes de tratarse (Z)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-
 yodoprop-2-en-1-ona (2a) (1,60 g, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a
 temperatura ambiente durante 2-3 h a continuación se vertió en agua helada (90
 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se
 10 lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se
 concentraron a presión reducida para dar 2,0 g de amida en bruto. (isómero cis:
 71,1 %, isómero trans: 15,87 %). La purificación por cromatografía en columna
 (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano) dio 500 mg de la amida deseada pura
 (22,0 % de rendimiento):

15 ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,63 (s, 1H), 7,95-7,65 (m, 3H), 7,24-7,27 (d, J = 10,8
 Hz, 1H), 5,66-5,69 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,46-4,59 (m, 4H). LCMS para
 $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_8\text{N}_4\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 427,27$; encontrado 427,29, TA: 3,03 min (98,17 %).

**(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-
 difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona:** ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,18 (s, 1H), 8,59
 20 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,24-8,27 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 6,80-6,84 (d, J = 13,6 Hz,
 1H), 4,83-4,88 (m, 2H), 4,40-4,46 (m, 2H). LCMS para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_8\text{N}_4\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+ =$
 427,27; encontrado 427,34, TA: 3,13 min (100 %).

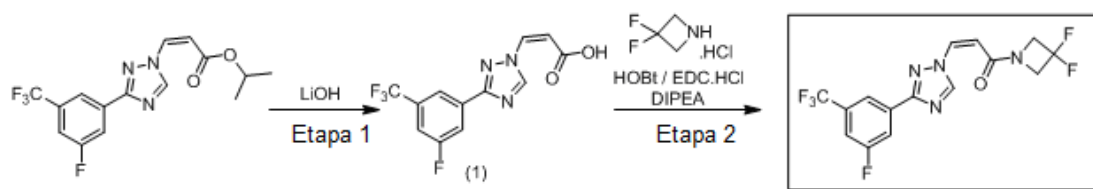
**Síntesis alternativa de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-
 triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona:**



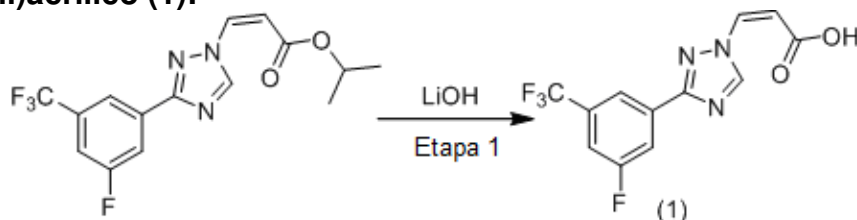
Una solución de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (33,0 g, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (660 ml) se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y a continuación se trató secuencialmente con HOBT (17,27 g, 1,2 equiv.), EDC.HCl (27,029 g, 1,5 equiv.), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (14,61 g, 1,2 equiv.) y DIPEA (24,31 ml, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1,15 h antes de enfriarse con 1 L agua y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre NaSO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 35 g de compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con MeOH : CH_2Cl_2) dio la amida deseada pura (15 g, 37 % de rendimiento):

(Z)-3-(3-(3,5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetididin-1-il)prop-2-en-1-ona: ^1H RMN(CDCl_3): δ 9,63 (s, 1H), 7,95-7,65 (m, 3H), 7,24-7,27 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,66-5,69 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,46-4,59 (m, 4H). LCMS para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_8\text{N}_4\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427,27; encontrado 427,29, TA: 3,027 (98,17 %).

15 Ejemplo 2

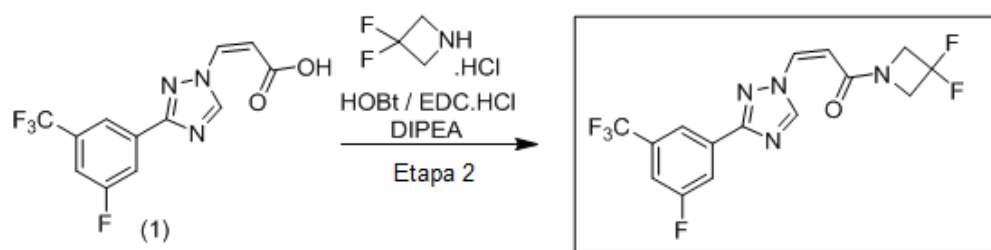


Síntesis de ácido (Z)-3-(3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (1):



Una solución de 3-(3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo (0,400 g, 1,0 equiv.) en THF (5 ml) y agua (5 ml,) se trató con LiOH (0,097 g, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2-3 h, se enfrió con agua helada (10 ml), se acidificó a pH 1-2 con HCl acuoso diluido y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 150 mg (42 % de rendimiento) del ácido carboxílico deseado, que se usó en la siguiente etapa. Masa: (ES+) 302,19 (M+1).

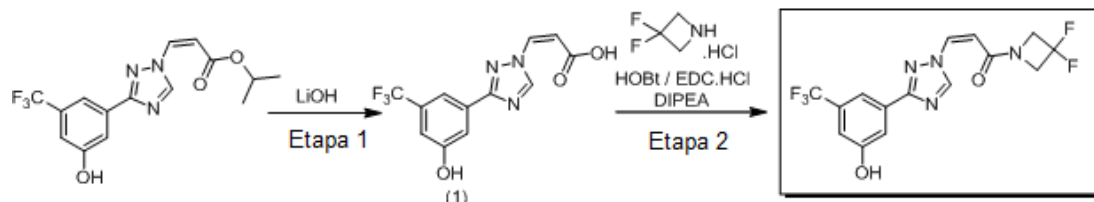
Síntesis de (Z)-1-(3,3-difluoroazetididin-1-il)-3-(3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona:



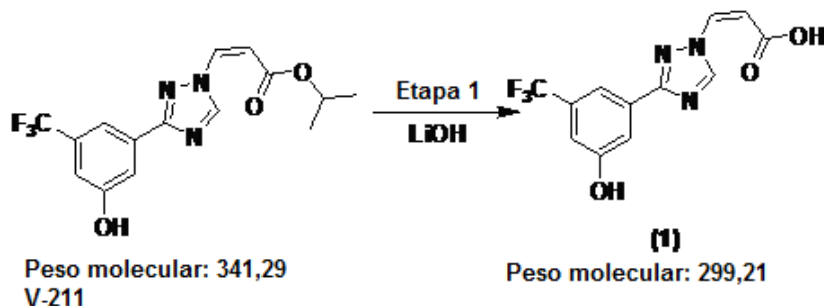
Un matraz de 25 ml se cargó con ácido (Z)-3-(3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (1) (0,150 g, 1,0 equiv.) seguido por diclorometano (3 ml) antes de tratarse secuencialmente con DIPEA (0,102 ml, 1,2 equiv.) , EDC.HCl (0,143 g, 1,5 equiv.), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (0,077 g, 1,2 equiv.) y HOBT (0,091 g, 1,2 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). El secado sobre Na₂SO₄ y la concentración a presión reducida proporcionó 0,150 g de compuesto en bruto. (Cis 49 %: Trans 42 %). La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂) dio la amida deseada pura (0,025 g; 13 % de rendimiento):

(Z)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-(3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,6 (s, 1H), 7,40-8,37 (m, 3H), 7,22-7,25 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,64-5,67 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,46-4,59 (m, 4H). LCMS para C₁₅H₁₀F₆N₄O [M+H]⁺ 377,26 encontrado 377,24 a TA 2,79 min pureza (92,79 %). Masa: (ES⁺) 377,2 (M+1).

Ejemplo 3

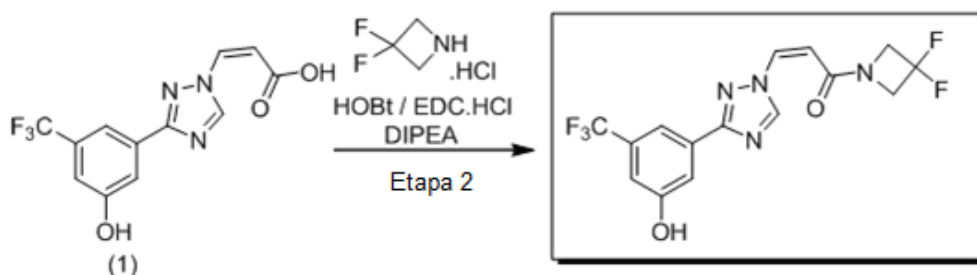


Síntesis de ácido (Z)-3-(3-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (1):



Una solución de 3-(3-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo (4 g, 1,0 equiv.) en THF (40 ml) y agua (40 ml) se trató con LiOH (1,92 g, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2-3 h a continuación se enfrió con suspensión de agua helada ácida (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de HCl diluida (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 3 g de compuesto en bruto. El compuesto de color blanco apagado en bruto resultante se usó como tal en la siguiente etapa. Rendimiento: 85,5 %. Masa: (ES+) 299,92 (M+1).

Síntesis de (Z)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-(3-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona (2):



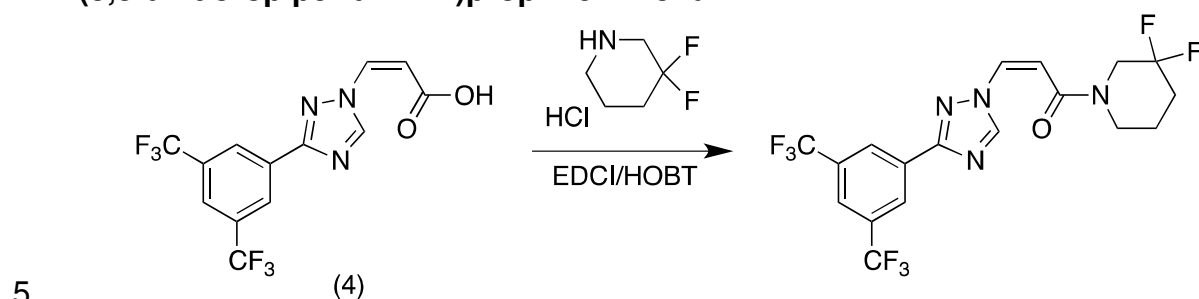
Una solución fría (0 °C) de ácido (Z)-3-(3-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (1) (1,5 g, 1,0 equiv.) en 30 ml de CH₂Cl₂ se trató secuencialmente con DIPEA (0,78 g, 1,2 equiv.), EDC.HCl (0,15 g, 1,2 equiv.), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (0,78 g, 1,2 equiv.) y HOBT (0,92 g, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3-4 h antes de concentrarse a presión reducida para dar 0,5 g de compuesto en bruto. (El isómero trans no se observó durante la reacción). La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna dando la amida deseada pura (0,5 g). Rendimiento: 26,7 %:

(Z)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-(3-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,53 (1H, D₂O intercambiable), 9,17 (s, 1H), 7,14-7,71 (m, 3H), 7,41-7,43 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,92-5,95 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,41-4,49 (m, 4H). LCMS para C₁₅H₁₁F₅N₄O₂ [M+H]⁺ 375,27; encontrado 375,24 a TA 2,44 min, pureza (97,03 %). Masa: (ES+)

375,2 (M+1).

Ejemplo 5

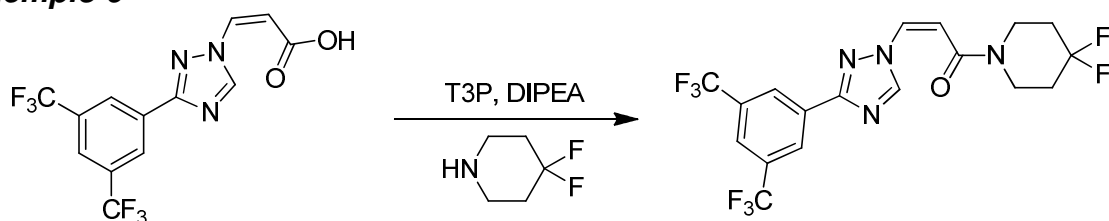
Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona:



Una solución fría (0 °C) de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (4) (1,0 g, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (20 ml) se trató secuencialmente con EDC HCl (0,656 g, 1,2 equiv.), clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina (0,540 g, 1,2), DIPEA (435 mg, 1,2 equiv.) y HOBT (25,92 g, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción transparente se agitó a 0 °C durante 1,5 -2 h a continuación se enfrió con 50 ml de suspensión de agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 0,70 g de compuesto en bruto. No se formó ningún compuesto trans como se confirmó por LCMS y ¹H RMN. La purificación por cromatografía en columna dio 0,20 g de material que se recristalizó / trituró usando éter : éter de petróleo para retirar impureza alifática dando 0,180 g (14,1 % de rendimiento) de el compuesto puro deseado.

(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,739 (s, 1H), 7,94-8,59 (m, 3H), 7,13-7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,99-6,016 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,95-4,01 (t, 1H), 3,68-3,77 (m, 2H), 3,56-3,53 (t, 1H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H). LCMS para C₁₈H₁₄F₈N₄O [M+H]⁺ 455,33; encontrado 455,07 a TA 3,82 min, pureza (98,64 %).

Ejemplo 6



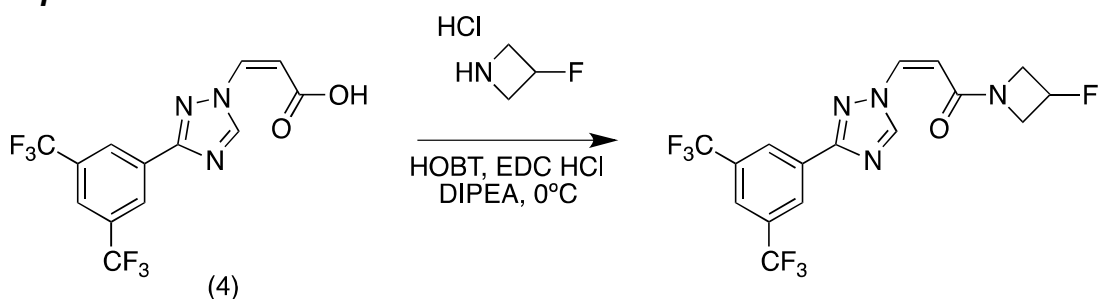
Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona:

Una solución fría (0 °C) de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (4) (0,500 g, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (20 ml).se trató secuencialmente con EDC HCl (0,409 g, 1,5 equiv.), clorhidrato de 4,4-

difluoropiperidina (0,269 g, 1,2), DIPEA (0,220 g, 1,2 equiv.) y HOBT (0,261 g, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción transparente se agitó a 0 °C durante 1,5-2 h a continuación se enfrió con 50 ml de suspensión de agua helada. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 0,60 g de compuesto en bruto. La purificación por TLC preparativa (eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂) dio 0,090 g de compuest que se trituró adicionalente usando éter : éter de petróleo para retirar impureza alifática dando 0,06 g de compuesto puro. Rendimiento: 9,28 %.

(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,705 (s, 1H), 8,557 (s, 2H), 7,950 (s, 1H), 7,111-7,136 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,998-6,024 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,886-3,916 (t, 2H), 3,654-3,683 (t, 2H), 2,055-2,152 (m, 2H), 1,940-2,035 (m, 2H). LCMS para C₁₈H₁₅F₈N₄O [M+H]⁺ 455,33; encontrado 455,38 a TA 3,057 min pureza (99,77 %).

Ejemplo 7

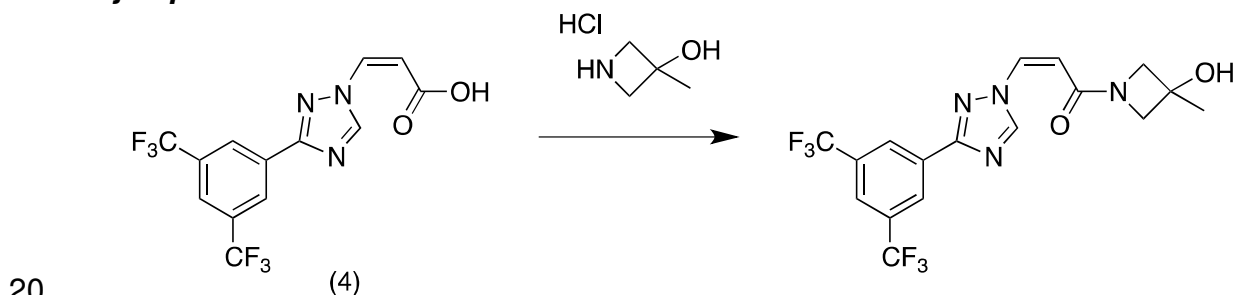


Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-fluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona:

A una solución agitada de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (4) (0,500 g, 1 equiv.) diclorometano (10 ml, 20 V) en un
 5 matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml equipado con burbujeador de nitrógeno HOBT (0,19 g, 1,2 equiv.), EDC.HCl (0,41 g, 1,5 equiv.) y DIPEA (0,27 g, 1,5 equiv.) se añadieron a 0 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y
 10 se concentraron a presión reducida dando 0,25 g de compuesto del título en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc/hexano) dio 0,03 g de compuesto del título puro.

(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-fluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,76 (s, 1H),
 15 8,62 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,21-7,24 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,65-5,68 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,45-5,48 (m, 1H), 5,31-5,34 (m, 1H), 4,44-4,56 (m, 4H), 4,23-4,43 (m, 2H). LCMS para C₁₆H₁₁F₇N₄O [M+H]⁺ 409,28; encontrado 409,38 a TA 2,963 min pureza (96,03 %).

Ejemplo 8



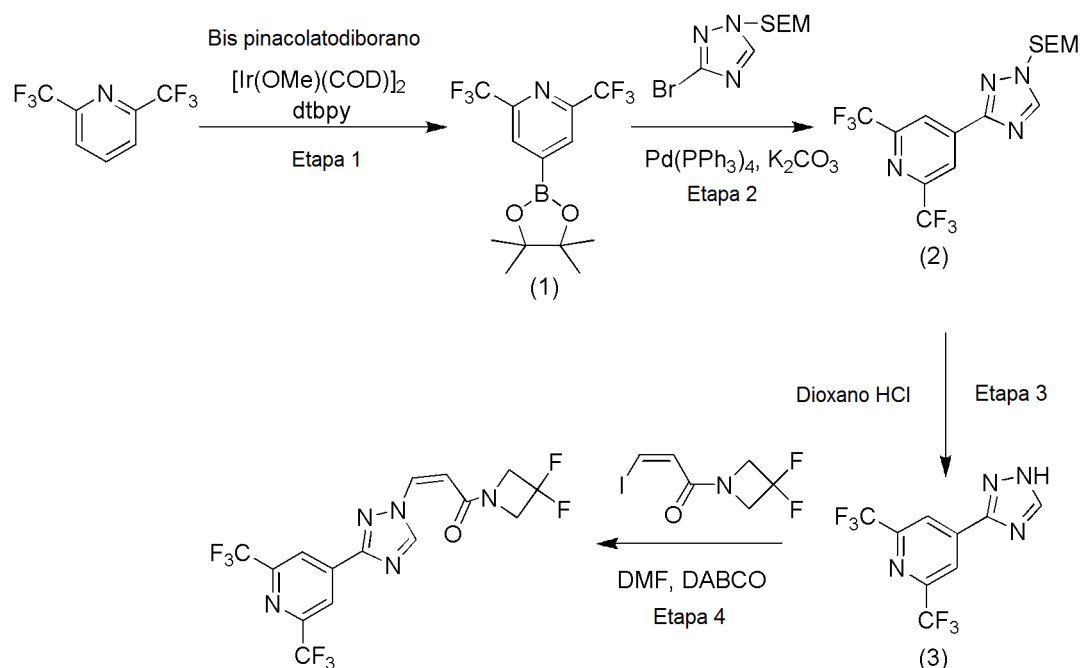
Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona:

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 25 ml equipado con entrada de nitrógeno, ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-
 25 1-il)acrílico (4) (0,250 g, 1,0 equiv.) se cargó junto con diclorometano (5,0 ml, 20 V). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió a continuación HOBT (0,119 g, 1,1 equiv.) seguido por EDC HCl (0,149 g, 1,1 equiv.) y 3-metil azetidin-3-ol HCl (0,096 g g, 1,1 equiv.). DIPEA (0,101 g, 1,1 equiv.) se añadió a esta mezcla de reacción gota a gota a la misma temperatura. La mezcla de reacción
 30 transparente se agitó a 0 °C durante 1,5 h. El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC sobre gel de sílice con 10 % de metanol en diclorometano como fase móvil y visualización con UV. La mezcla de reacción se enfrió en 20 ml de suspensión de agua helada. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) para garantizar la extracción completa.
 35 La capa orgánica se lavó con solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄

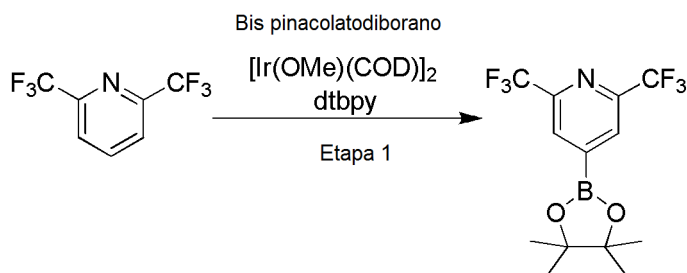
anhidro y se concentró por evaporación rotatoria a presión reducida (35 °C, 20 mm de Hg) para dar 0,280 g de compuesto en bruto. (cis: 61,9 %, trans: 16,46 %)

La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna usando 60/120 de malla de sílice y metanol : diclorometano como fase móvil. La columna se empaquetó en diclorometano y se empezó eluyendo en MeOH en gradiente partiendo con recogida de fracciones (fracciones de 500 ml). El compuesto se empezó eluyendo a partir de un 0,2 - 2,0 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contienen tal perfil de TLC se reunieron para obtener 90 mg de compuesto puro. Rendimiento: 30,1 %.

- 10 **(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)prop-2-en-ona:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,39 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,301 (s, 1H), 7,37-7,40 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,95-5,98 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,78-3,85 (m, 2H), 1,32 (s, 3H). LCMS para C₁₇H₁₄F₆N₄O₂ [M+H]⁺: 420,31; encontrado 421,4 a TA 2,665 min pureza (99,54 %).

Ejemplo 9

Síntesis de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,6-bis(trifluorometil)piridina (1):

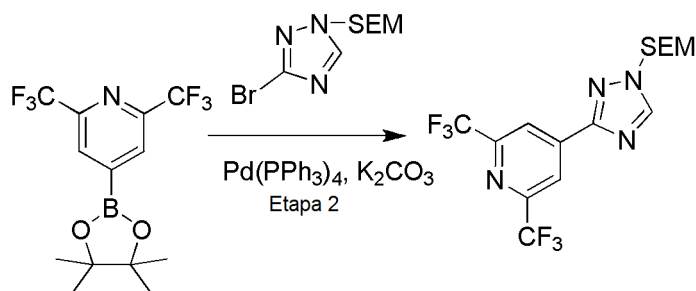


5

En un tubo estanco de 10 ml, se disolvieron bispinacolatodiborano (0,146 g, 0,5 equiv.), DTBPY (0,0015 g, 0,005 equiv.) y $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ (0,0019 g, 0,0025 equiv.) en 5 ml de hexano seco en una atmósfera de N_2 . Esta mezcla de reacción se agitó durante 10 min a TA para dar una solución de color rojo oscuro. Se cargó 3,5-bis(trifluorometil)piridina (0,250 g, 1 equiv.) en el estanco. El tubo estanco de cerró y se calentó a 50 °C durante 6 h. La finalización de la reacción se supervisó por TLC usando acetato de etilo:hexano(1:9) como fase móvil. La mezcla de reacción se inactivó en la suspensión de hielo-agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó usando sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,40 g del compuesto del título en bruto. Este material en bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

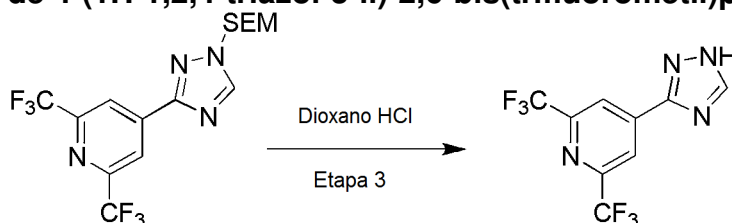
Síntesis de 2,6-bis(trifluorometil)-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (2):

20



En un tubo cerrado herméticamente de 10 ml, se disolvió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,6-bis(trifluorometil)piridina(1) (0,395 g, 1 equiv.) en DME (5 ml), después se añadieron 3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol (0,323 g, 1 equiv.) y K₂CO₃ (0,480 g, 3 equiv.) en agua (1 ml). La mezcla se desgasificó purgando con nitrógeno durante 1 h. Se añadió tetrakis (0,067 g, 0,05 equiv.) en la mezcla de reacción y el tubo estanco se calentó a 90 °C durante 18 h. La finalización de la reacción se supervisó por TLC usando acetato de etilo:hexano (2:8) como fase móvil. La mezcla de reacción se inactivó en la solución de hielo-agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó usando sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,30 g del compuesto en bruto. El compuesto se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo/n-hexano como fase móvil. El compuesto se eluyó a acetato de etilo al 8% en hexano para proporcionar (intermedio 2) 0,150 g. Rendimiento: 31,0%.

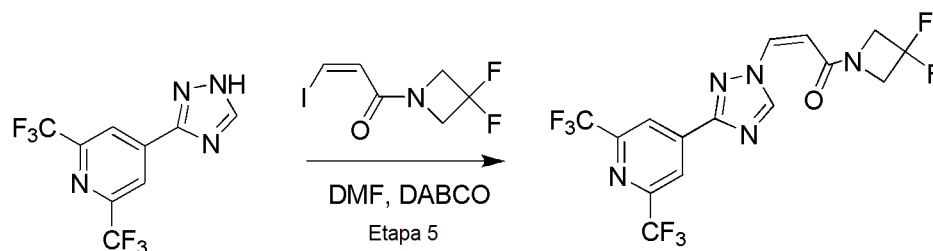
Síntesis de 4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,6-bis(trifluorometil)piridina (3):



En un tubo cerrado herméticamente de 10 ml, se disolvió 2,6-bis(trifluorometil)-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (2) (0,15 g, 1 equiv.) en dioxano HCl (5 ml) y el tubo estanco se calentó 60 °C durante 6 h. La finalización de la reacción se supervisó por TLC usando acetato de etilo:hexano (5:5) como fase móvil. La mezcla de reacción se inactivó en la solución de hielo-agua y NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó usando sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,3 g del compuesto en bruto. El compuesto se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo/hexano como fase móvil. El compuesto se eluyó a acetato de etilo al 30% en hexano para proporcionar 0,060 g de 4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,6-bis(trifluorometil)piridina (3). Rendimiento: 58,4%.

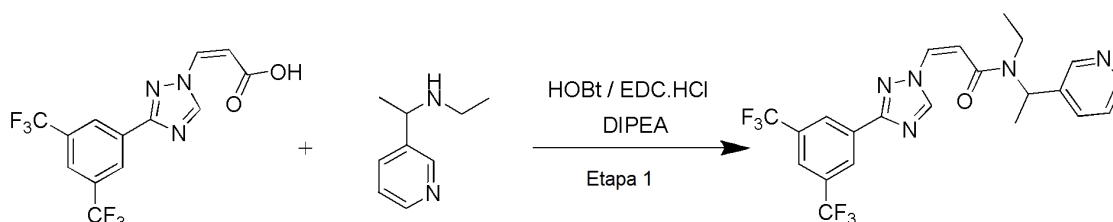
Síntesis de (Z)-3-(3-(2,6-bis(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-1-

ii)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona:



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml, se disolvió 4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,6-bis(trifluorometil)piridina (3) (0,060 g, 1 equiv.) y (Z)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-yodoprop-2-en-1-ona (0,064 g, 1,1 equiv.) en DMF (2 ml). Se añadió DABCO (0,047 g, 2 equiv.) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. La finalización de la reacción se supervisó por TLC usando MeOH:diclorometano (0,25:9,75) como fase móvil. La mezcla de reacción se inactivó en la suspensión de hielo-agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó usando sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,70 g del compuesto en bruto que se purificó por TLC preparativa usando metanol al 2,5% en diclorometano como fase móvil para proporcionar 0,011 g (12%) del compuesto del título.

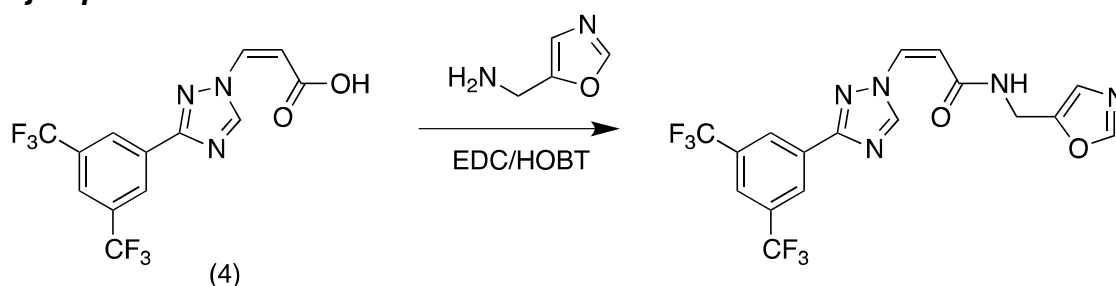
(Z)-3-(3-(2,6-bis(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,768 (s, 1H), 8,590 (s, 2H), 7,268-7,295 (d, $J = 10,8$, 1H), 5,732-5,759 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,56-4,62 (t, 2H), 4,46-4,52 (t, 2H). LCMS para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_8\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427,25 encontrado 428,5 a 2,901 min, pureza (95,46%).

Ejemplo 10**Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-etil-N-(1-(piridin-3-il)etil)acrilamida:**

- 5 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml, se disolvió ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,2 g, 1,0 equiv.) en diclorometano(15 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂. A esta reacción se le añadieron DIPEA (0,088 g, 1,2 equiv.), EDC.HCl (0,131 g, 1,2 equiv.) y N-etil-1-(piridin-3-il)etanamina (0,102 g, 1,2 equiv.) seguido de HOBt (0,104 g, 1,2 equiv.).
- 10 La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se siguió por análisis TLC sobre gel de sílice con metanol al 10%: diclorometano como fase móvil y visualización con UV, *F_r* de MP = 0,15 y *F_r* de Producto = 0,40. La reacción se agitó durante 3-4 h y mezcla de reacción de color amarillo se evaporó sobre el rotavapor a presión reducida para proporcionar 0,4 g de
- 15 compuesto en bruto.

- La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna usando sílice 60/120, usando metanol: diclorometano como fase móvil. La columna (2 x 10 cm) se comprimió en diclorometano y comenzó eluyéndose en Metanol en forma de gradiente, pariendo de la recogida de fracciones (fracciones de 25 ml) a partir de metanol del 1,5% al 2,5% en diclorometano. El compuesto comenzó eluyéndose con metanol al 1,5% en diclorometano. La fracción que contenía dicho perfil de TLC se recogió junta para obtener el compuesto puro (0,006 g). Rendimiento: 3%.
- 20

- 25 **(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-etil-N-(1-(piridin-3-il)etil)acrilamida:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 1H), 7,38-8,73 (m, 7H), 8,19-8,22 (d, *J* = 12,4, 1H), 6,01-6,04 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,77-4,79 (d, 1H), 3,29-3,46 (m, 2H), 1,79-1,81 (d, 3H), 1,24-1,27 (t, 3H). LCMS para C₂₂H₁₉F₆N₅O [M+H]⁺ 483,4 encontrado 484,55 a 3,283 min, pureza (91,38%).

Ejemplo 11

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(oxazol-5-ilmetil)acrilamida:

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 25 ml equipado con entrada de nitrógeno, ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (4) (0,250 g, 1,0 equiv.) se disolvió en diclorometano (5,0 ml, 20 V). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió a continuación HOBT (0,119 g, 1,1 equiv.) seguido por EDC HCl (0,150 g, 1,1 equiv.) y oxazol-5-ilmetanamina HCl (0,143 g, 1,1 equiv.). DIPEA (0,101 g, 1,1 equiv.) se añadió a esta mezcla de reacción gota a gota a la misma temperatura. La mezcla de reacción transparente se agitó a 0 °C durante 1,5 h. El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC sobre gel de sílice con 5 % de metanol en diclorometano como fase móvil y visualización con UV.

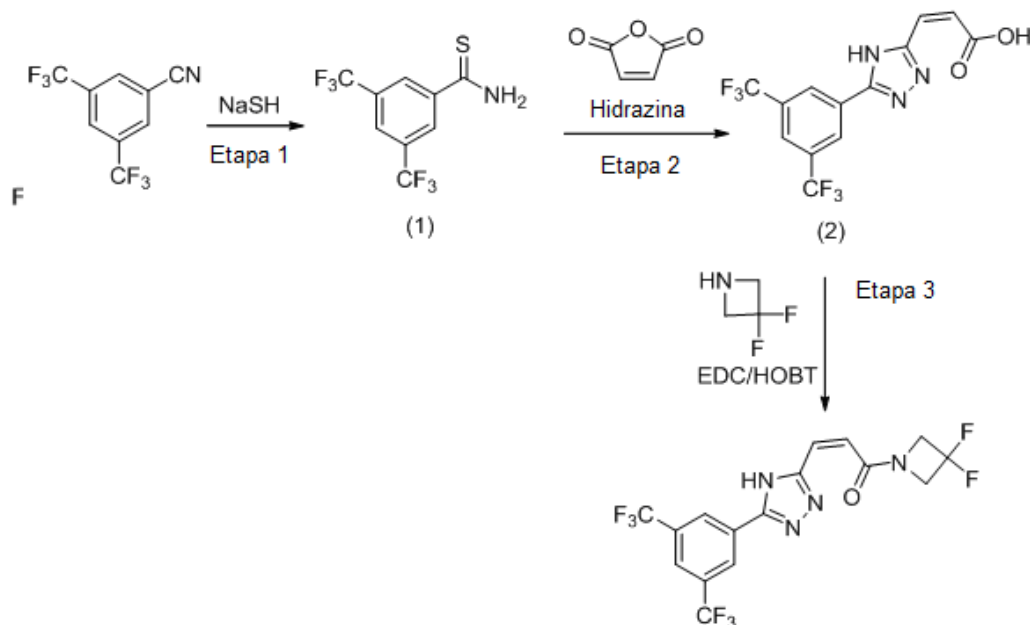
La mezcla de reacción se enfrió en suspensión de agua helada (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) para garantizar la extracción completa. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró por evaporación rotatoria a presión reducida (35 °C, 20 mm de Hg) para dar 0,280 g de compuesto en bruto (cis: 30,71 %; trans: 28,02 %).

La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna usando 60/120 de malla de sílice y metanol : diclorometano como fase móvil. La columna se empaquetó en diclorometano y se empezó eluyendo en MeOH en gradiente partiendo con recogida de fracciones (fracciones de 500 ml). El compuesto se empezó eluyendo a partir de un 0,2 -2,0 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contienen tal perfil de TLC se reunieron para obtener 90 mg de mezcla de compuesto cis y trans. (cis: 57,86 %; trans: 52,49 %).

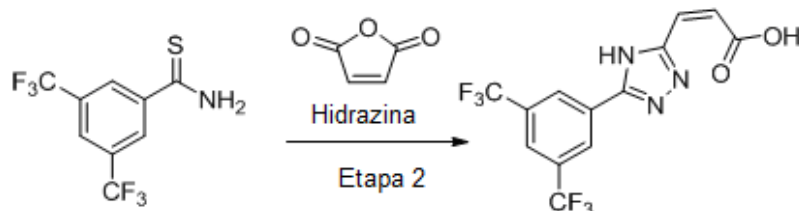
La mezcla se purificó por TLC prep. usando 5 % de metanol : diclorometano como fase móvil. Las fracciones que contienen tal perfil de TLC se reunieron para obtener 15 mg de compuesto puro. (4,88 % de rendimiento).

(Z)-3-(3(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(oxazol-5-ilmetil) acrilamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,62 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,30 (s, 2H), 7,41-7,44 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,95-5,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,47-4,48 (d, 2H). LCMS para C₁₇H₁₁F₆N₅O₂ [M+H]⁺: 431,28 encontrado 432,39 a TA 2,822 min pureza (95,52 %).

Ejemplo 12

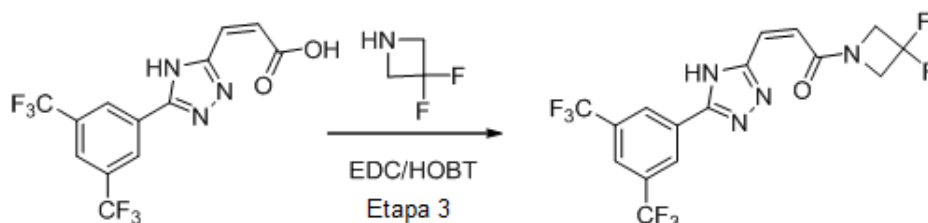


Síntesis de ácido (Z)-3-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)acrílico (2):



- 5 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, 3,5-bis(trifluorometil)benzotioamida (0,564 g, 1 equiv.) se disolvió en DMF (5 ml, 10 Vol), a continuación hidrazina hidrato (0,123 g, 1,2 equiv.) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA hasta que se consumió todo SM y se convirtió en aducto de hidrazina polar. Reservar la muestra de esta masa de reacción para
- 10 TLC. Por último se añadió anhídrido maleico (0,242 g ml, 1,2 equiv.) a 0 °C. A continuación, mezcla de reacción se agitó a TA hasta que se consumió todo el aducto de hidrazina y se convirtió en producto intermedio no ciclado. De nuevo reservar esta muestra de producto intermedio no ciclado para TLC. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h. La compleción de la reacción se
- 15 monitorizó sobre TLC usando MeOH : diclorometano (2: 8) como fase móvil y producto no ciclado como SM. La mezcla de reacción se inactivó en la solución de agua helada (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó usando sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para
- 20 proporcionar los 0,51 g de compuesto en bruto. Este compuesto en bruto se disolvió en una cantidad mínima de éter dietílico. Esta solución se agitó a -5 °C y el compuesto precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico frío para dar 0,150 g (20 %) ácido (Z)-3-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)acrílico puro.

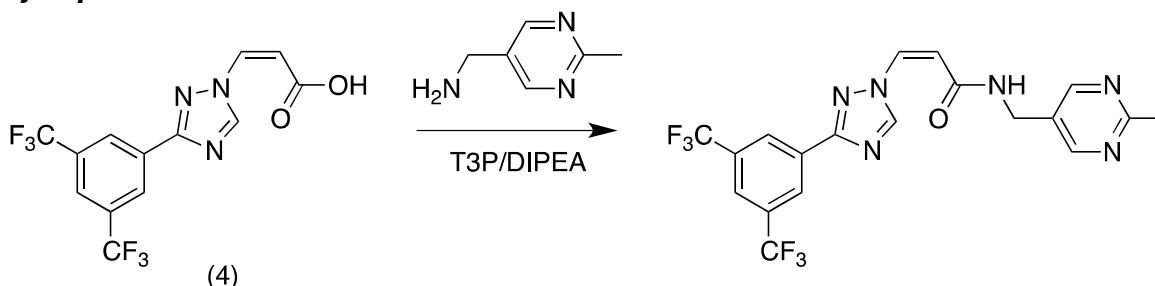
Síntesis de (Z)-3-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-

(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona:

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, ácido (Z)-3-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)acrílico (2) (0,065 g, 1 equiv.), 3,3-difluoroazetidina HCl (0,028 g, 1,2 equiv.) y EDC. HCl (0,042 g, 1,2 equiv.) se disolvió en diclorometano (5 ml). DIPEA (0,028 g, 1,2 equiv.) se añadió a -5 °C seguido por HOBt (0,033 g, 1,2 equiv.) se añadió a la misma temperatura. La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. La compleción de la reacción se monitorizó sobre TLC usando MeOH : diclorometano (0,5: 9,5) como fase móvil.

La mezcla de reacción se inactivó en la suspensión de agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó usando sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar los 0,80 g de compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo y hexano como fase móvil. El producto se eluyó en 35 % de acetato de etilo en hexano para dar 0,055 g (78 %) de compuesto del título.

(Z)-3-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,826 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,557 (s, 2H), 8,259 (s, 1H), 6,847-6,877 (d, J = 12, 1H), 6,445-6,476 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,611 (m, 2H), 4,480 (m, 2H). LCMS para C₁₆H₁₀F₈N₄O [M+H]⁺ 426,26 encontrado 427,3 at 3,303 min pureza (99,83 %).

Ejemplo 13

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)acrilamida: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 25 ml equipado con entrada de nitrógeno, ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (4) (0,1 g, 1,0 equiv.) se cargó junto con diclorometano (5,0 ml, 50 V) y acetato de etilo (5,0 ml, 50 V). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió a continuación T3P (50 % en acetato de etilo) (0,214 g, 1,2 equiv.) seguido por DIPEA (0,073 g, 2,0 equiv.) y (2-metilpirimidin-5-il) metanammine (0,038 g, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción

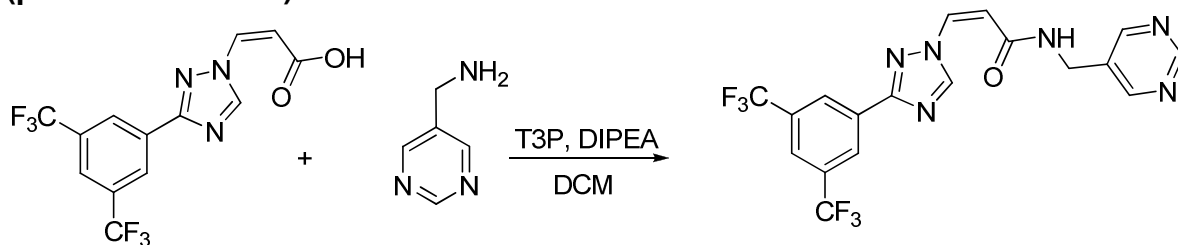
transparente se agitó a 0 °C durante 30 min. El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC sobre gel de sílice con 10 % de metanol en diclorometano como fase móvil y visualización con UV. La mezcla de reacción se enfrió en 30 ml de suspensión de agua helada. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) para garantizar la extracción completa. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró por evaporación rotatoria a presión reducida (35 °C, 20 mm de Hg) para dar 0,129 g de compuesto en bruto. (cis: 81,98 %; trans: no detectado; SM sin reaccionar: 13,95 %).

La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna usando 60/120 de malla de sílice y metanol : diclorometano como fase móvil. La columna se empaquetó en diclorometano y se empezó eluyendo en MeOH en gradiente partiendo con recogida de fracciones (fracciones de 500 ml). El compuesto se empezó eluyendo a partir de un 0,2 % to 4,0 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contienen tal perfil de TLC se reunieron para obtener 65 mg de compuesto puro. Rendimiento: 50,38 %.

(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(2-metilpirimidin-5-il)acrilamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,57 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,55 (s, 2H), 7,41-7,43 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,98-6,01 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,38-4,39 (d, 2H). LCMS para C₁₉H₁₄F₆N₆O [M+H]⁺: 456,34 encontrado 457,39 a TA 2,725 min pureza (99,81 %).

Ejemplo 14

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(pirimidin-5-ilmetil)acrilamida:

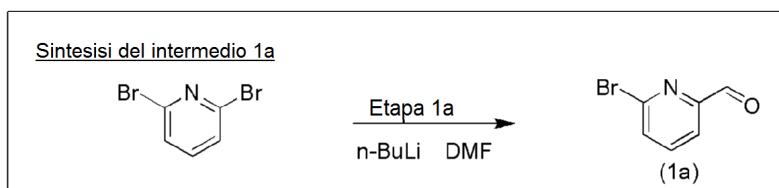
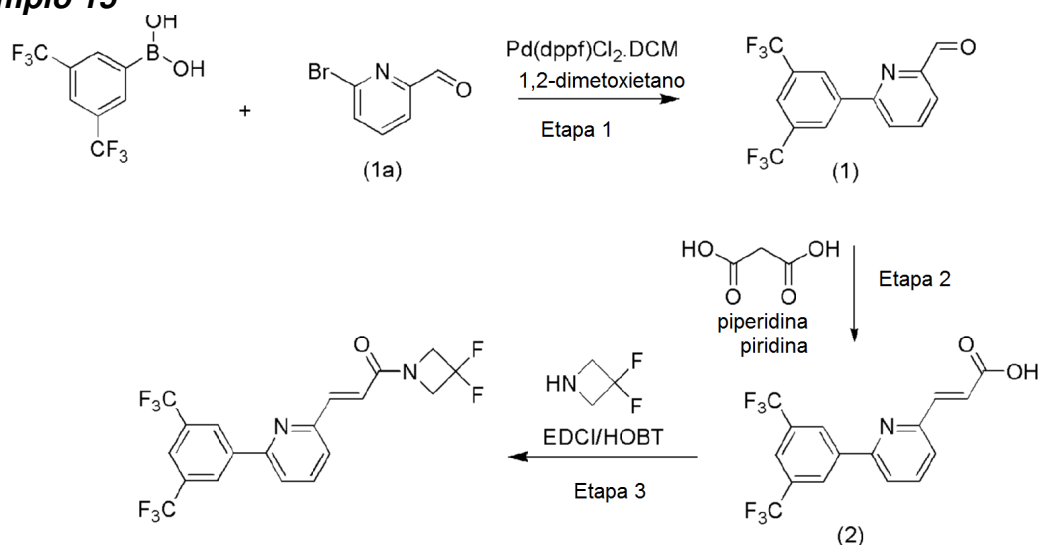


En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml equipado con entrada de nitrógeno, ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (0,2 g, 1,0 equiv.) se cargó junto con diclorometano (5 ml, 10 V). La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C y se añadió a continuación pirimidina-5-ilmetanamina (0,075 g, 1,2 equiv.), T3P (50 % en EtOAc) (0,4 ml, 1,2 equiv.) seguido por DIPEA (0,2 ml, 2 equiv.) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante otros 30 min. El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC sobre gel de sílice con 5 % de metanol en diclorometano como fase móvil y visualización con UV. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria (25 °C, 20 mm de Hg) para dar el compuesto en bruto. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en

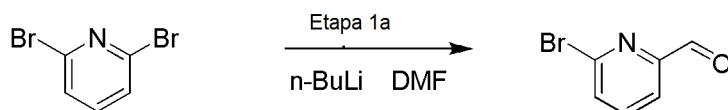
columna usando 60/120 de malla de sílice y metanol : diclorometano como fase móvil. La columna se empaquetó en diclorometano y se empezó eluyendo en MeOH en gradiente partiendo con recogida de fraccioness (fracciones de 500 ml). El compuesto se empezó eluyendo a partir de un 4 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contienen tal perfil de TLC se reunieron para obtener el compuesto puro 0,2 g. Rendimiento: 80 %.

(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(pirimidina-5-il)metil)acrilamida: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 9,58 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 8,76 (s, 2H), 8,50 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,44-7,41 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,02-5,99 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,45- 4,43 (d, J = 5,6 Hz, 2H). LCMS (%): 100 %.

Ejemplo 15



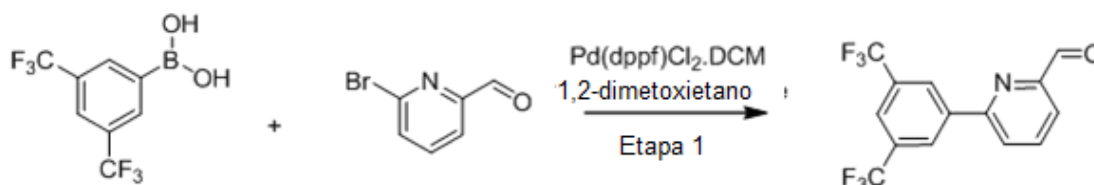
Síntesis de 6-bromopicolinaldehído (1a):



Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml con agitación magnética, un termómetro de inmersión, y un embudo de adición se cargó con THF (30 ml) y se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. n-butillitio (1,35 g, 21,10 mmol) se añadió cuidadosamente a la reacción manteniendo una temperatura interna de $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de la adición de 2,6-dibromopiridina (5,0 g, 21,10 mmol), la solución de color verde oscuro resultante se agitó durante 15 min, a continuación DMF pura (2,31 g, 31,66 mmol) se añadió durante un periodo de 30 segundos. La masa de reacción se agitó durante 15 min a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. El progreso de la reacción se controló por análisis de TLC sobre gel de sílice con acetato de etilo : hexano (3: 7) como

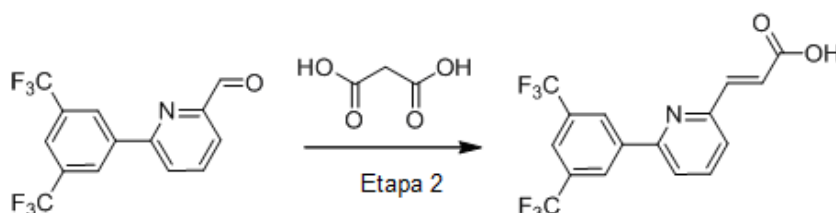
fase móvil. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron por evaporación rotatoria para dar 5,0 g de compuesto en bruto que se purificó por cromatografía. El producto se eluyó a un 3 % de acetato de etilo en hexano para dar 1,5 g de producto puro (Rendimiento 38,4 %).

Síntesis de 6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinaldehído:



En un vial para microondas de 35 ml, se trataron ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilborónico (2,0 g, 7,7 mmol) y 6-bromopicolinaldehído (1a) (1,44 g, 7,7 mmol) disueltos en 1,2-dimetoxietano (20 ml) con una solución de K_2CO_3 (3,22 g, 23,3 mmol) en agua a temperatura ambiente. Se añadió $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ a la masa de reacción y se pusieron en microondas durante 30 min a 90 °C. El progreso de la reacción se controló por análisis TLC sobre gel de sílice con acetato de etilo:hexano (3:7) como fase móvil. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para proporcionar 2,5 g de compuesto en bruto que se purificó por cromatografía. El producto se eluyó a acetato de etilo al 4% en hexano para dar 1,2 g de producto puro. (Rendimiento 48,38%).

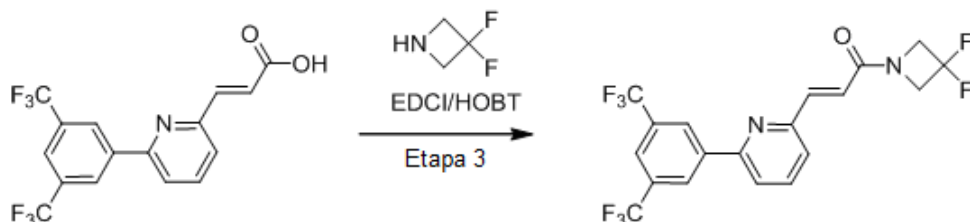
Síntesis de ácido (E)-3-(6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acrílico:



En un vial para microondas de 35 ml, se disolvió 6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinaldehído (1) (0,3 g, 0,93 mmol) y ácido malónico (0,097 g, 0,93 mmol) en etanol. Se añadió piperidina (2-3 gotas) en la reacción en el microondas durante 20 min a 90 °C. El progreso de la reacción se siguió por análisis TLC sobre gel de sílice con MeOH al 10%-DCM como fase móvil. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para proporcionar 0,4 g del compuesto en bruto que se usó para la

siguiente etapa sin purificación adicional.

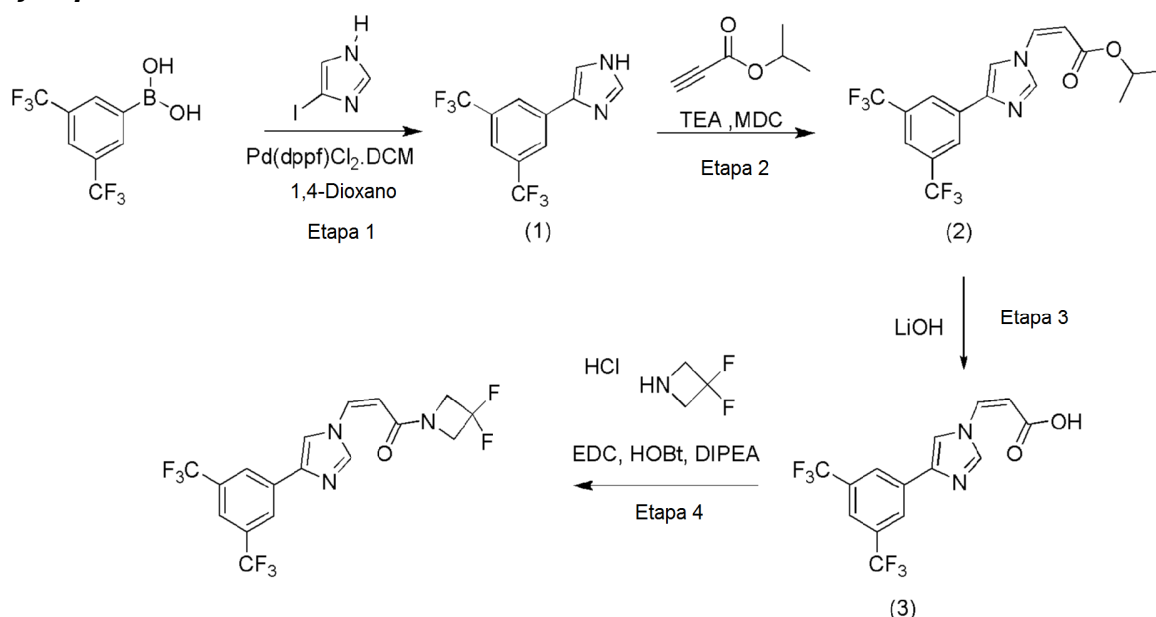
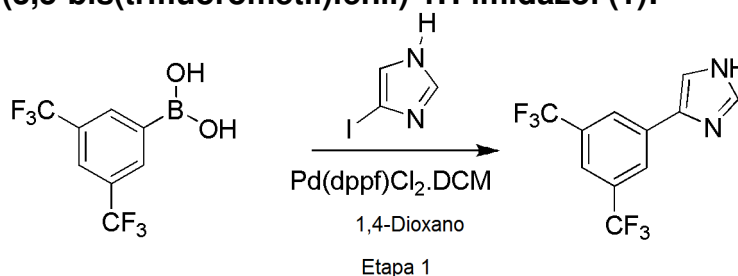
Síntesis de (E)-3-(6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona:



- 5 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, producto intermedio 2 (0,4 g, 1,1 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (0,17 g, 1,3 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml). Propilfosfónico anhídrido (0,42 g, 1,3 mmol), DIPEA (0,28 g, 2,2 mmol) se añadió a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. El progreso de la reacción se siguió por análisis de
- 10 TLC sobre gel de sílice con 0,5 % de metanol : diclorometano como fase móvil y visualización con luz UV, mezcla de reacción se inactivó en suspensión de agua helada, se filtró, el compuesto se extrajo en diclorometano, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró por evaporación rotatoria (28 °C, 20 mmHg) para dar 0,5 g de un material en bruto sólido, La purificación realizada mediante
- 15 cromatografía ultrarrápida y el producto se eluyó en diclorometano puro para dar un rendimiento de 0,030 g de compuesto puro (6,2 %).

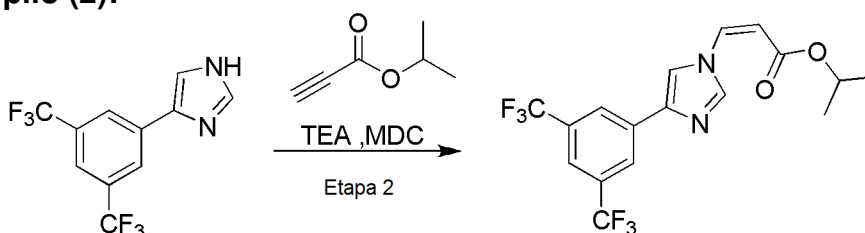
(E)-3-(6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,89-7,93 (t, 1H), 7,81-7,83 (d, 2H), 7,75-7,79 (d, J = 15,2, 1H), 7,45-7,47 (d, 1H), 7,18-7,22 (d, J = 15,2, 1H), 4,68-4,70 (t, 2H), 4,50-4,53 (t, 2H) LCMS para C₁₉H₁₂F₈N₂O [M+H]⁺ 436,3 encontrado 437,39 a TA 3,34 min pureza (93,47 %).

20

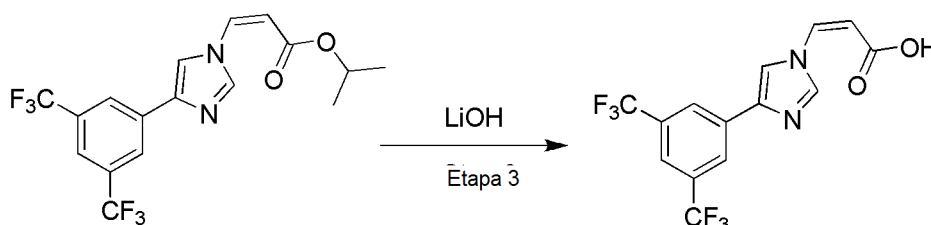
Ejemplo 16**Síntesis de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol (1):**

- 5 En un vial para microondas de 35 ml, se disolvieron ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilborónico (2,5 g, 9,69 mmol) y 4-Yodo-1H-imidazol (2,068 g, 10,66 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml). A esta mezcla de reacción se le añadió una solución ac. de NaHCO_3 (1,628 g, 19,38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min y se cargó
- 10 Pd(dppf)Cl_2 diclorometano (0,791 g 0,1 equiv.) en el microondas durante 16 h a 90 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC usando metanol: diclorometano (0,5:9,5) como fase móvil. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una
- 15 solución de salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida usando un evaporador rotatorio para proporcionar 2,5 g del compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna. El compuesto se eluyó a acetato de etilo al 40% en hexano para dar 0,640 g de de producto en bruto (Rendimiento 23,61%). El mismo lote se repitió
- 20 con las mismas cantidades de productos químicos para dar 0,781 g de producto en bruto (Rendimiento 28,78%).

Síntesis de 3-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)acrilato de

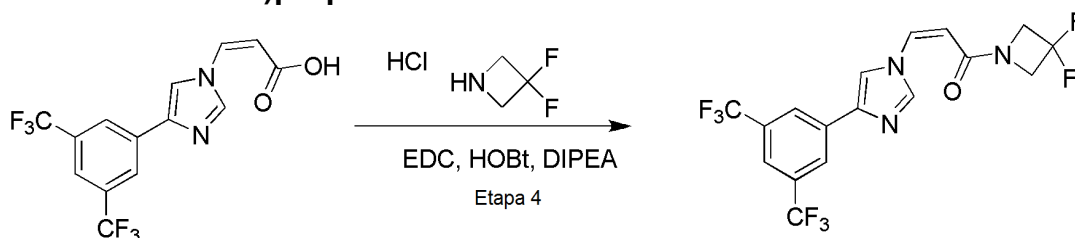
(Z)-isopropilo (2):

En un matraz de fondo redondo de 3N y 100 ml, equipado con una entrada de nitrógeno, equipado con un termómetro de bolsillo y un tapón, se disolvió 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol (1) (1,1 g, 1,0 equiv.) en diclorometano (20 ml, 19 V) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. A esta mezcla de reacción se le añadió TEA (0,709 ml, 1,3 equiv.) seguido de acrilato de isopropilo (0,571 g, 1,3 equiv.) a 0 °C y mezcla de reacción se agitó durante 30 min. El progreso de la reacción se siguió por análisis TLC sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%-n-Hexano como fase móvil. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml). El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para proporcionar 1,2 g de compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna. El producto se eluyó a acetato de etilo al 4% en hexano para dar 1,0 g de producto en bruto (Cis 39% + Trans 56%) (Rendimiento 65,35%).

Síntesis de ácido (Z)-3-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)acrílico (3):

En un matraz de fondo redondo de 3B y 50 ml, equipado con una entrada de nitrógeno, un termómetro de bolsillo y un tapón, se disolvió 3-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo (2) (1,0 g, 1,0 equiv.) en THF: H_2O (20 ml, 1:1, 20 V). A esta mezcla de reacción se le añadió $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,535 g, 5,0 equiv.) a 0 °C. Esta mezcla de reacción se agitó durante 3-4 h y el progreso de la reacción se siguió por TLC, usando acetato de etilo al 20%/n-hexano como fase móvil. La mezcla de reacción se acidificó usando HCl diluido. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida por evaporación rotatoria para proporcionar 0,4 g del compuesto en bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Síntesis de (Z)-3-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)-1-(3,3-

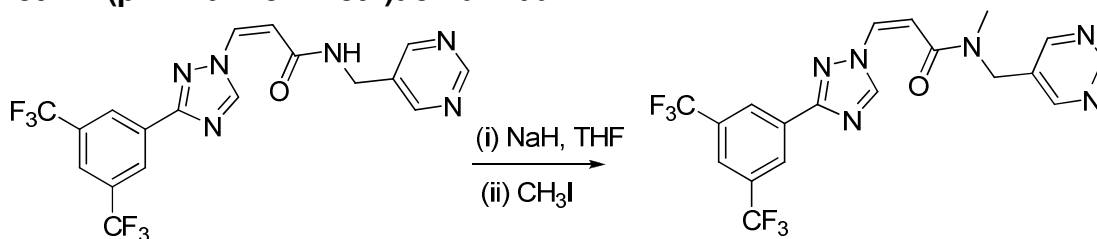
difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona:

En un matraz de fondo redondo de 3B y 50 ml, equipado con una entrada de nitrógeno, un termómetro de bolsillo y un tapón, se disolvió ácido (Z)-3-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)acrílico (3) (0,4 g, 1,0 equiv.) en diclorometano (8 ml, 20 V) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. A esta mezcla de reacción se le añadieron HOBT (0,209 g, 1,2 equiv.), difluoroazetidina HCl (0,177 g, 1,2 equiv.) y EDC.HCl (0,328 g, 1,5 equiv.) a 0 °C. A esta mezcla de reacción se le añadió gota a gota DIPEA (0,177 g, 1,2 equiv.) a 0 °C. El progreso de la reacción se siguió por TLC usando Metanol al 5%-diclorometano como fase móvil. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y el compuesto se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar 0,420 g de compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna. El compuesto se eluyó a metanol al 0,5-0,6% en diclorometano para dar 0,05 g de producto puro (Rendimiento 10,41%).

(Z)-3-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,94-6,91 (d, J = 12,1H), 5,47-5,45 (d, J = 8,1H), 4,58-4,45(m, 4H). LCMS para C₁₇H₁₁F₈N₃O [M+H]⁺ encontrado 281,34 a TA 2,54 min, pureza (99,13%).

Ejemplo 17

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-metil-N-(pirimidin-5-ilmetil)acrilamida:

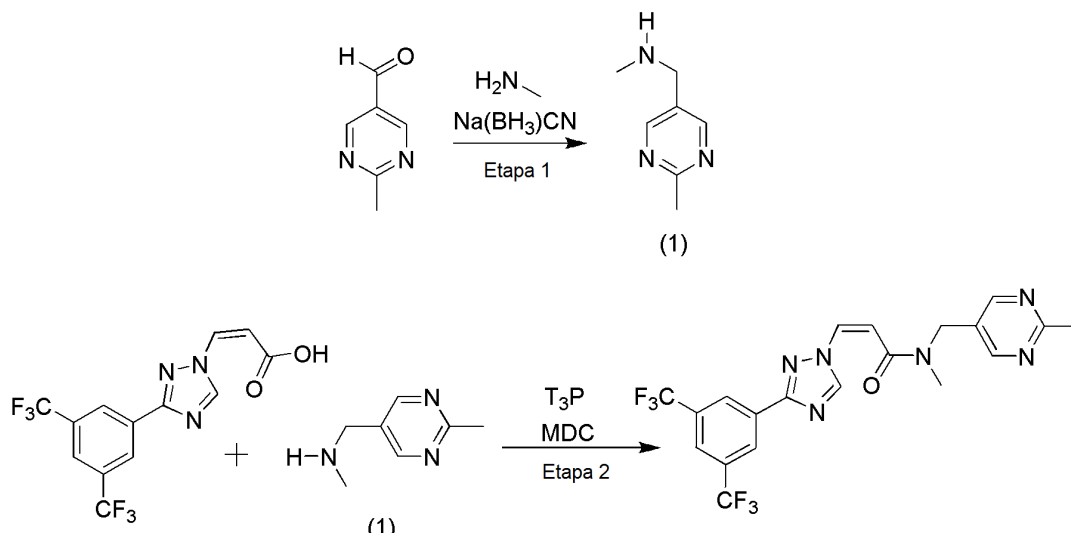


En un matraz de fondo redondo de 3B y 50 ml, equipado con una entrada de nitrógeno, se cargó (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(pirimidin-5-ilmetil)acrilamida (0,05 g, 1,0 equiv.) junto con THF (5 ml, 5 V). La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C y se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral) (0,051 g, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante

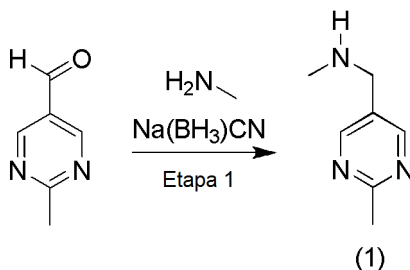
1 h. Se añadió yoduro de metilo (0,018 g, 1,1) en la mezcla de reacción y se agitó a -20 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se siguió por análisis TLC sobre gel de sílice con Metanol al 5% en diclorometano como fase móvil y visualización con UV. La mezcla de reacción se inactivó en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 x 2). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación rotatoria (25 °C, 20 mm de Hg) para proporcionar 0,060 g del compuesto en bruto. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna usando sílice malla 60/120 y metanol: diclorometano como fase móvil. La columna se comprimió en diclorometano y comenzó eluyéndose en MeOH en forma de gradiente, pariendo de la recogida de fracciones (fracciones de 500 ml). El compuesto comenzó a eluirse a partir de Metanol al 4% en diclorometano. Las fracciones que contenían dicho perfil de TLC se recogieron juntas para obtener 0,015 g de compuesto puro. Rendimiento (30%).

(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-metil-N-(pirimidin-5-ilmetil)acrilamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 9,04-8,99 (d, J = 21,6 Hz, 2H), 8,77-8,71 (d, J = 24 Hz, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,37-6,35, 6,31-6,28 (d, J = 10 Hz, J = 10,4 Hz, 1H), 4,68- 4,61 (d, J = 28 Hz, 2H), 2,99-2,96 (d, J = 14 Hz, 3H). LCMS para C₁₉H₁₄F₆N₆O [M+H]⁺ 456,3 encontrado 457,44 a TA 2,59 min, pureza (94,12%). El compuesto se observó en forma de rotámeros, como se confirmó por RMN.

Ejemplo 18

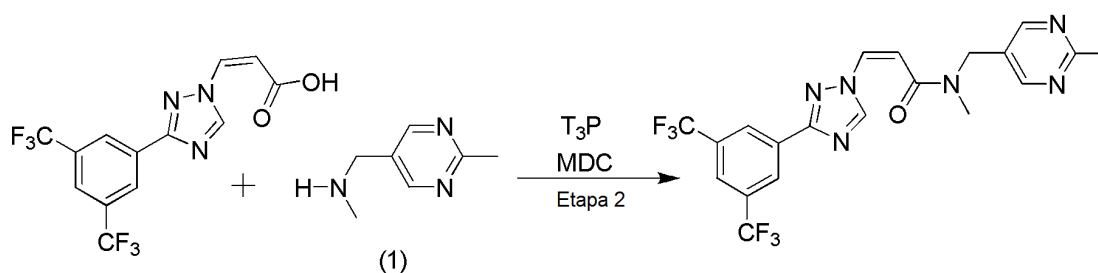


Síntesis de N-metil-1-(2-metilpirimidin-5-il)metanamina (1):



En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, equipado con agitación magnética, un termómetro inmerso y un burbujeador de nitrógeno, se cargó 5-pirimidina carboxaldehid-2-metil (1 g, 0,0082 mol.) en metanol (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron metilamina (20,5 ml, 0,0409 mol.) y ácido acético (2,4 ml, 0,0409 mol.) a la reacción, manteniendo 0 °C. La solución de color amarillo oscuro resultante se agitó durante 2 h. Se añadió cianoborohidruro sódico (2,05 g, 0,0328 mol.) durante un periodo de 10 min. La masa de reacción se agitó durante 2-3 h a TA. El progreso de la reacción se controló por análisis TLC sobre gel de sílice con metanol: diclorometano (0,5:9,5) con TEA (1%) como fase móvil. Lo que mostró que el material de partida se había consumido después de 3 h agitando a TA. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se inactivo con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (3 x 15 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para proporcionar 0,5 g del compuesto en bruto. El material en bruto se sometió a purificación en columna usando sílice 60/120 como fase estacionaria y diclorometano: metanol como fase móvil. La columna se comprimió en diclorometano y comenzó eluyéndose en metanol en forma de gradiente, pariendo de la recogida de fracciones a partir de metanol del 0,5,0% al 3,0% en diclorometano con TEA 1%. El compuesto comenzó eluyéndose con metanol 2,5% en diclorometano con TEA al 1%. La fracción que contenía dicho perfil de TLC se recogió junta para obtener 200 mg de compuesto de producto puro. (Rendimiento 17,78%).

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-metil-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)acrilamida:

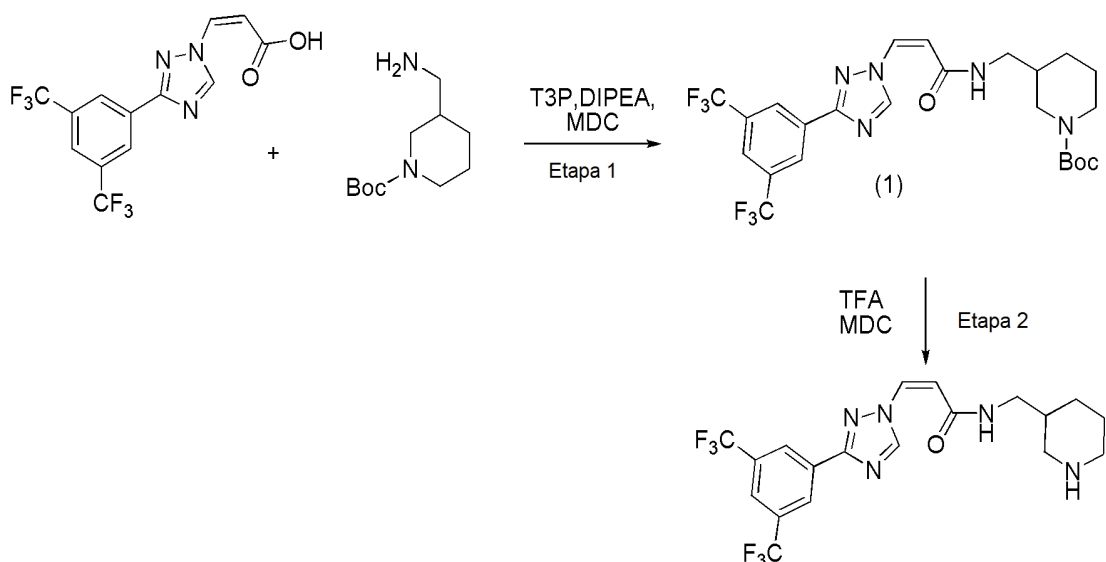


En un matraz de fondo redondo de 3B y 25 ml, equipado con una entrada de nitrógeno, se cargaron N-metil-1-(2-metilpirimidin-5-il)metanamina (1) (0,1 g, 1,0 equiv.) y ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (0,178 g, 0,7 equiv.) junto con diclorometano (2 ml, 10 V). La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C y después se añadió T3P (50% en EtOAc) (0,550 ml, 1,2 equiv.) seguido de DIPEA (0,250 ml, 2 equiv.) a mezcla de reacción. La mezcla de reacción transparente se agitó a -20 °C durante 30 min. El progreso de la reacción se siguió por análisis TLC sobre gel de sílice con metanol al 5% en diclorometano como fase móvil y visualización con UV, que mostró que el

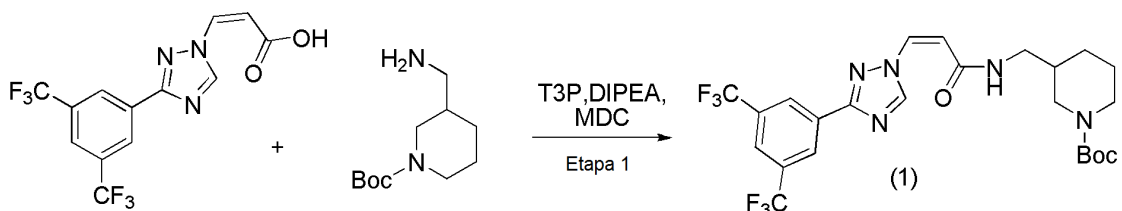
material de partida se había consumido después de 30 min de agitación a -30 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano lavado con agua (2 x 10 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró por evaporación rotatoria (25 °C, 20 mm de Hg) para proporcionar el compuesto en bruto (0,2 g). La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna usando sílice malla 60/120 y metanol: diclorometano como fase móvil. La columna se comprimió en diclorometano y comenzó eluyéndose en MeOH en forma de gradiente, pariendo de la recogida de fracciones (fracciones de 500 ml). El compuesto comenzó a eluirse a partir de metanol al 2% en diclorometano. Las fracciones que contenían dicho perfil de TLC se recogieron juntas para obtener 0,01 g de compuesto puro. Rendimiento (4,19%).

(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-metil-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)acrilamida: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,52-8,59 (m, 3H), 7,15-7,17 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,02-6,04 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,75 (s, 3H). LCMS para C₂₀H₁₆F₆N₆O [M+H]⁺ 470,4 encontrado 471,20 a TA 4,215 min, pureza (91,16%).

Ejemplo 19



Síntesis de 3-((3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamido)metil)piperidin-1-carboxilato de (Z)-terc-butilo (1):

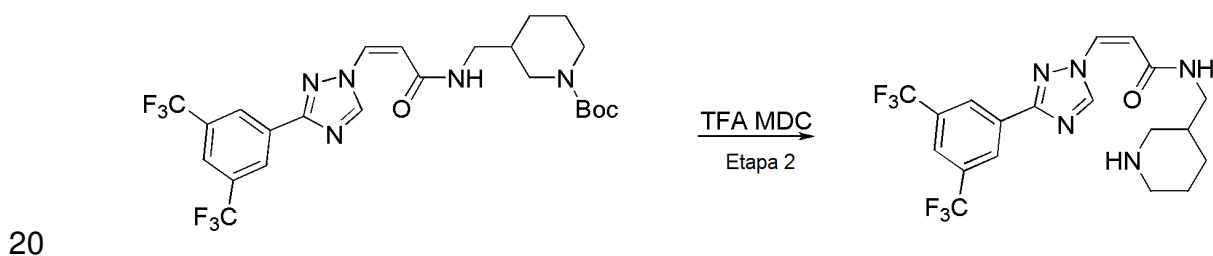


En un matraz de fondo redondo de 3B y 50 ml, se disolvió ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,2 g, 1,0 equiv.) y 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,134 g) en diclorometano (5,0 ml) y se añadió T3P (50%)(0,453 g). Se añadió DIPEA (0,147 g) en una

atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se siguió por análisis TLC con metanol al 5%: diclorometano como fase móvil y visualización con luz U.V. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria (40 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,35 g de un sólido de color blanco. El compuesto en bruto
 5 resultante se purificó por cromatografía en columna usando sílice 60/120 y metanol: diclorometano como fase móvil. La columna se comprimió en diclorometano y comenzó eluyéndose en metanol en forma de gradiente, pariendo de la recogida de fracciones a partir de metanol al 2-4% en diclorometano. El compuesto comenzó eluyéndose con metanol al 3% en diclorometano. La fracción
 10 que contenía dicho perfil de TLC se recogió junta para obtener el compuesto (230 mg) con un rendimiento del 80%.

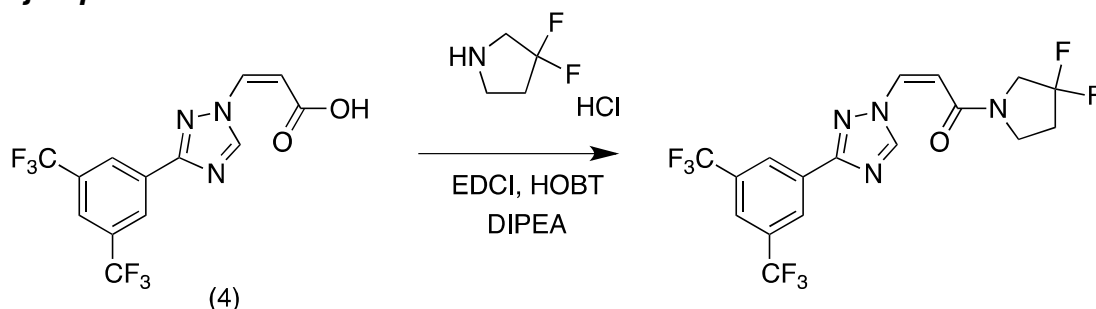
3-((3-(3-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamido)metil)piperidin-1-carboxilato de (Z)-terc-butilo: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 9,61 (s, 1H), 8,52-8,57 (c, 3H), 8,28(s, 1H), 7,37-7,39 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,95-5,97 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,74-3,87 (s a, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,67-2,77 (m, 1H), 1,46 (s a, 2H), 1,31 (s, 9H). LCMS para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 547,49 encontrado 548,6 a TA 3,51 min, pureza (96,47%).

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(piperidin-3-ilmetil)acrilamida:



En un matraz de fondo redondo de una sola boca y 25 ml, se disolvieron 3-((3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamido)metil)piperidin-1-carboxilato de (Z)-terc-butilo (1) (0,1 g) en diclorometano (5 ml) y se añadió gota a gota TFA (1,0 ml) disuelto en diclorometano. El progreso de la reacción se siguió por TLC sobre gel de sílice en metanol al 10% en diclorometano como fase móvil en visualización UV. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria (40 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,12 g de compuesto. El compuesto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna "SAEx". Las fracciones se recogieron juntas para obtener el compuesto (40 mg) con un
 25 rendimiento del 49%.

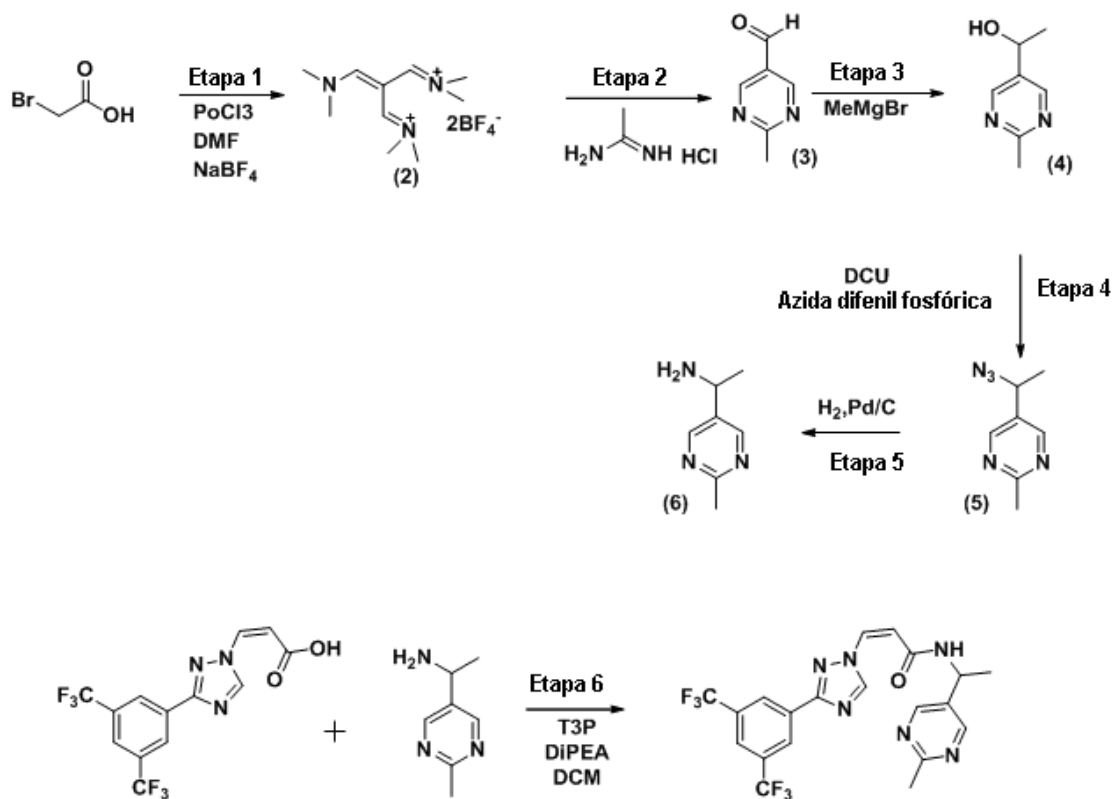
(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(piperidin-3-ilmetil)acrilamida ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 9,69 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,13-7,16 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,55 (s 1H), 5,66-5,68 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,23-3,37 (m, 2H), 2,98-3,10 (m, 2H), 2,58-2,65 (t, 1H), 2,40-2,45 (t, 1H),
 35 1,68-1,80 (m, 2H), 1,43-1,54 (m, 1H), 1,15-1,29 (m, 1H). LCMS para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447,38 encontrado 448,44 a TA 3,13 min, pureza (99,12%).

Ejemplo 20

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml equipado con entrada de nitrógeno, ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (4) (1 g, 1,0 equiv.) se cargó en diclorometano (20 ml, 20 V). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. HOBT (0,461 g, 1,2 equiv.), EDCI.HCl (0,819 g, 1,5 equiv.), clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (0,490 g, 1,2) y DIPEA (0,731 ml, 1,5 equiv.) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción transparente se agitó a 0 °C durante 1,5 h. El progreso de la reacción se siguió por TLC usando 5 % de metanol en diclorometano como fase móvil y visualización con UV. La mezcla de reacción se enfrió en agua (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 × 2). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación rotatoria (25 °C, 20 mm de Hg) para dar 0,67 g de compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando 60/120 de malla de sílice y metanol : diclorometano como fase móvil. La columna se empaquetó en diclorometano y se empezó eluyendo en MeOH en gradiente partiendo con recogida de fracciones (fracciones de 25 ml). El compuesto se empezó eluyendo a partir de un 0,9 % hasta un 1,0 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contienen tal perfil de TLC se reunieron para obtener un rendimiento de 0,115 g de compuesto puro (9,2 %).

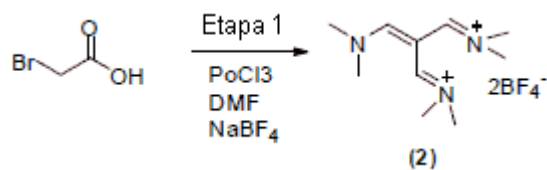
(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,25-9,30 (d, 1H), 8,59 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,17-7,28 (m, J = 10,8 Hz, 1H), 5,82-5,91 (m, J = 10,8 Hz, 1H), 3,78- 4,00 (m, 4H), 2,41-2,54 (m, 2H); LCMS para C₁₇H₁₂F₈N₄O [M+H]⁺ 440,29 encontrado 441,39 a TA 2,982 min pureza (99,75 %).

Ejemplo 21



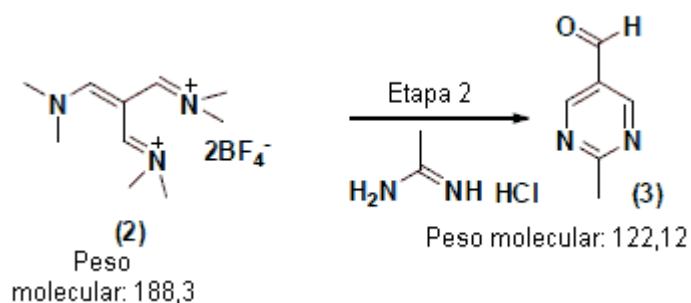
Sí

Síntesis de el intermedio 2



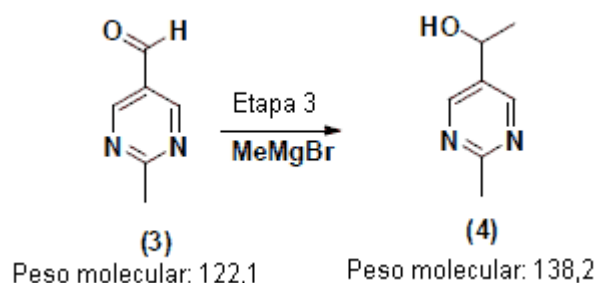
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con
5 termómetro de bolsillo equipado con entrada de nitrógeno y un septo de goma,
se enfrió DMF (40 ml, 14,67 equiv.) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió POCl_3 (10,58 ml, 3,21
equiv.). La mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h. A esta mezcla de
reacción se añadió ácido bromo acético (5 g, 1 equiv.) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de
reacción resultante se agitó durante 6 h a $85\text{-}90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de la compleción de
10 6 h de agitación, se retiró DMF mediante alta destilación al vacío. Se observó un
residuo de color rojo oscuro, el residuo se enfrió a temperatura ambiente y se
añadió tetrafluoro borato sódico a el residuo y se observó la exoterma. La masa de
reacción se enfrió usando un baño helado. El residuo sólido (6,5 g) se observó, el
cual se filtró y se usó para la siguiente etapa directamente.

Síntesis de el intermedio 3



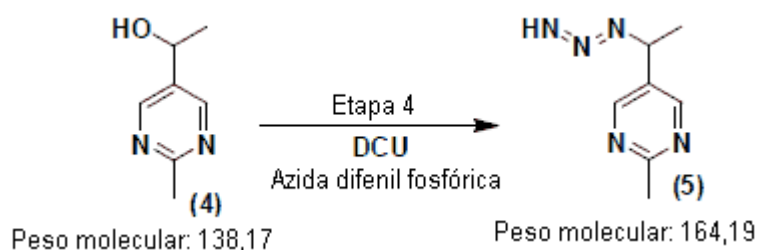
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml equipado con termómetro de bolsillo equipado con condensador de agua, entrada de nitrógeno y un septo de goma, sal de vinamidio (5,65 g, 0,5 equiv.) y acetamidina HCl (3 g, 1 equiv.) se disolvió en etanol (30 ml) y se añadió etóxido sódico, la mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 2-3 h, El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC sobre gel de sílice con 70 % de acetato de etilo - Hexano como fase móvil que muestra que el material de partida se consumió después de 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida para dar una masa en bruto que se disolvió en agua, y el compuesto se extrajo mediante acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se destilaron a presión reducida para obtener material en bruto. El material en bruto se sometió a una purificación en columna usando Sílice 60/120 como una fase estacionaria y hexano : acetato de etilo como fase móvil. La columna se empaquetó en hexano y se empezó eluyendo en acetato de etilo en gradiente partiendo con recogida de fracciones a partir de un 20-24 % de acetato de etilo en hexano. El compuesto se empezó eluyendo con 22 % de acetato de etilo en hexano. La fracción que contiene tal perfil de TLC se reunió para obtener 700 mg del compuesto.

Síntesis de el intermedio 4



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml equipado con termómetro de bolsillo equipado con entrada de nitrógeno y un septo de goma, intermedio 3 (1,0 g, 1,0 equiv.) se añadió bromuro de metil magnesio (2,47 ml, 1,0 equiv.) a -30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -30 °C. El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC sobre gel de sílice con 70 % de EtOAc-hexano como fase móvil que muestra que poco material de partida se observó después de 30 min de agitación, la reacción se agitó de nuevo durante 1 h a 0 °C de temperatura. La reacción se enfrió mediante agua fría, se extrajo mediante acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se destiló a presión reducida para obtener material en bruto. El material en bruto se sometió a una purificación en columna usando sílice (60-120 de tamaño de malla) como fase estacionaria y acetato de etilo : Hexano como fase móvil. El compuesto requerido se eluyó a un 25 % de acetato de etilo : hexano. La fracción que contiene tal perfil de TLC se reunió para obtener un rendimiento de 1,5 g de compuesto (82,41 %); LCMS (%): Tiempo de retención: 4,532 min. (84,82 %) (M+H)⁺ 139.

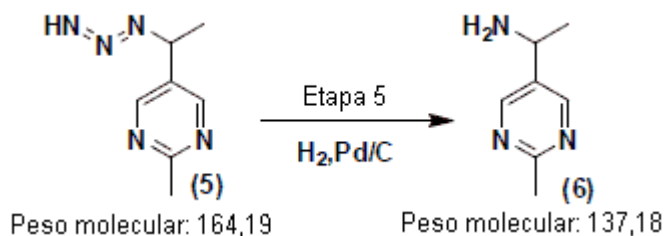
Síntesis de el intermedio 5



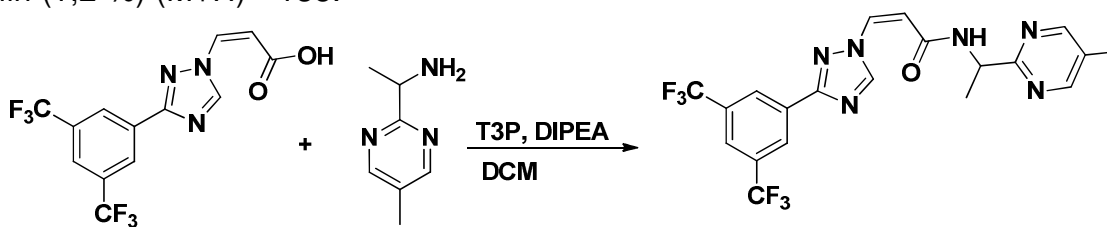
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 25 ml equipado con termómetro de bolsillo equipado con entrada de nitrógeno y un septo de goma, intermedio 4 (0,25 g, 1,0 equiv.) se disolvió en tolueno (5 ml). A esta mezcla de reacción se añadió difenil fosforil azida (0,87 ml, 2,4 equiv.) y DBU (0,65 ml, 2,4 equiv.) a 0 °C de temperatura. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 30 min a TA durante 3-4 h. El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC sobre gel de sílice con 70 % de EtOAc-hexano como fase móvil que muestra que el material de partida se consumió después de 4 h. La reacción se enfrió en agua helada, se extrajo mediante acetato de etilo (50 x 3 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se

sometió a cromatografía en columna usando acetato de etilo : hexano como fase móvil. El compuesto se eluyó en 30 % de acetato de etilo en hexano. Las fracciones que contienen tal perfil de TLC se reunieron para obtener un rendimiento de 0,14 g de compuesto (29,7 %); **LCMS (%)**: Tiempo de retención: 2,454 min (14,35 %), (M+H)⁺ 164.

Síntesis de el intermedio 6



En un matraz de fondo redondo de única boca de 25 ml equipado con un septo de goma, intermedio 5 (0,140 g), carbono sobre paladio (0,07 g) se suspendió en metanol (2 ml) y H₂ se purgó en el mismo. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA. El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC sobre gel de sílice con 5 % de metanol- diclorometano y atmósfera de amoniaco como fase móvil que muestra que el material de partida se consumió después de 15 h. La reacción se filtró a través de lecho de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida para dar material en bruto (0,19 g). El material en bruto se sometió a una purificación en columna usando sílice como fase estacionaria y MeOH : diclorometano con 1 % de TEA como fase móvil. El compuesto requerido se eluyó en 2 % de MeOH : diclorometano con 1 % de TEA como fase móvil. La fracción que contiene tal perfil de TLC se reunió para obtener un rendimiento de 0,09 g de compuesto (76,9 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ = 8,73 (s, 2H), 5,72 (Singlete ancho, 2H D₂O intercambiable), 4,187-4,23 (cuarteto, 2H), 2,6 (s, 3H), 1,38-1,4 (d, 3H); **LCMS (%)**: LC-MS Tiempo de retención: 5,457 min (1,2 %) (M+H)⁺ 138.



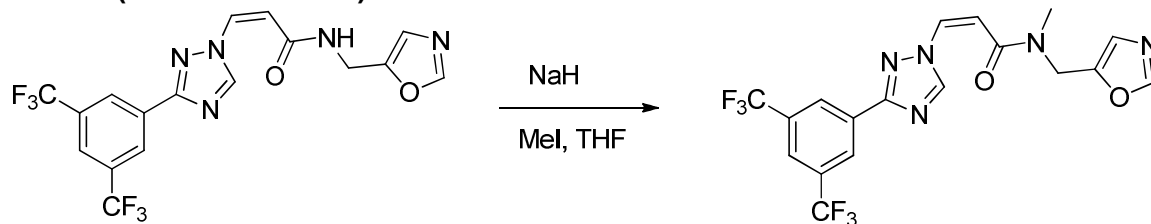
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con entrada de nitrógeno, Intermedio 1 (0,19 g, 1,0 equiv.) se cargó junto con diclorometano (5 ml, 10 V). La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C y se añadió a continuación 1-(5-metilpirimidina-2-il)etanamina (0,09 g, 1,2 equiv.), T3P(50 % en EtOAc) (0,2 ml, 1,2 equiv.) seguido por DIPEA (0,18 ml, 2 equiv.) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción transparente se agitó a -20 °C durante 30 min. El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC sobre gel de sílice con 5 % de metanol en diclorometano como fase móvil y visualización con

UV. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria (25 °C, 20 mm de Hg) para dar el compuesto en bruto. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna usando 60/120 de malla de sílice y metanol : diclorometano como fase móvil. La columna se empaquetó en diclorometano y se empezó eluyendo en MeOH en gradiente partiendo con recogida de fracciones (fracciones de 500 ml). El compuesto se empezó eluyendo a partir de un 5 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contienen tal perfil de TLC se reunieron para obtener un rendimiento de 0,5 g de compuesto puro (20 %).

(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(1-(5-metilpirimidina-2-il)etil)acrilamida; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 9,48 (s, 1H), 9,01-8,99 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,47 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,42-7,39 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,01-5,99 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,058 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,44-1,42 (d, J = 7,2 Hz, 3H) LCMS para C₂₀H₁₆N₆F₆O [M+H]⁺ 470,35 encontrado 471,49 a TA 2,775 min pureza 97,38 %.

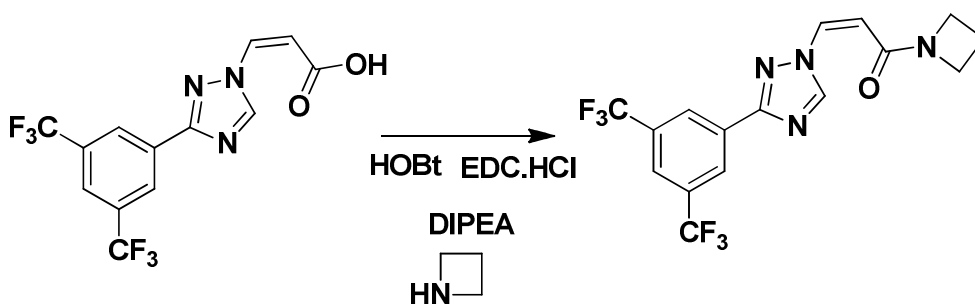
Ejemplo 22

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-metil-N-(oxazol-5-ilmetil)acrilamida:



(Z)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-metil-N-(oxazol-5-il metil)acrilamida (0,15 g, 0,34 mmol) se disolvió en THF (30 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C; se añadió NaH (0,012 g, 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h. Se añadió yoduro de metilo (1,5 ml) gota a gota a la misma temperatura. La mezcla de reacción transparente se agitó adicionalmente a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se repartió en 20 ml de agua helada y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 0,180 g de producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (0-2 % de metanol : DCM) para dar 15 mg de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-metil-N-(oxazol-5-ilmetil) acrilamida (rendimiento: 9,6 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,01 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,38-7,41 (d, J = 10 Hz, 1H); 6,99 (s, 1H); 6,23-6,26 (d, J = 10 Hz, 1H); 4,72 (s, 1H); 4,62 (s, 1H); 3,02 (s, 3H) LCMS para C₁₈H₁₄F₆N₅O₂ [M+H]⁺: 446,32 encontrado 446,03 (tiempo de retención: 3,432 min).

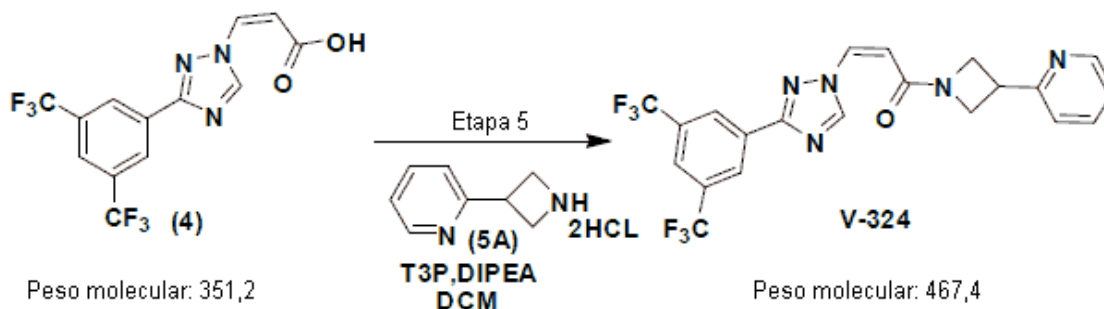
Ejemplo 23



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml equipado con entrada de nitrógeno, intermedio 4 (1 g, 1,0 equiv.) se disolvió en diclorometano (20 ml, 20 V). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. HOBT (0,461 g, 1,2 equiv.), EDC.HCl (0,819 g, 1,5 equiv.), azetidina (0,195 g, 1,2 equiv.) y DIPEA (0,731 ml, 1,5 equiv.) se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción transparente se agitó a 0 °C durante 1,5 h. El progreso de la reacción se controló por TLC usando 5 % de metanol en diclorometano como fase móvil y visualización con UV. La mezcla de reacción se inactivó en 50 ml de agua, la capa de diclorometano se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 × 2). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida por evaporación rotatoria (25 °C, 20 mmHg) para dar 0,980 g de compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando 60/120 de malla de sílice y metanol : diclorometano como fase móvil. La columna se empaquetó en diclorometano y se eluyó con MeOH en gradiente. El compuesto se empezó eluyendo a partir de un 0,9-1,0 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contienen el perfil de TLC requerido se reunieron para obtener un rendimiento de 0,225 g de compuesto puro (20,25 %).

(Z)-1-(azetidin-1-il)-3-(3,5-bis (trifluorometil) fenil)-1H-1, 2, 4-triazol-1-il) prop-2-en-1-ona: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,87 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,18-7,20 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,65-5,68 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,26-4,30 (t, 2H), 4,16-4,20 (t, 2H), 2,34-2,42 (m, 2H); LCMS para C₁₆H₁₂F₆N₄O [M+H]⁺ 390,28 encontrado 391,39 a TA 2,935 min pureza (100 %).

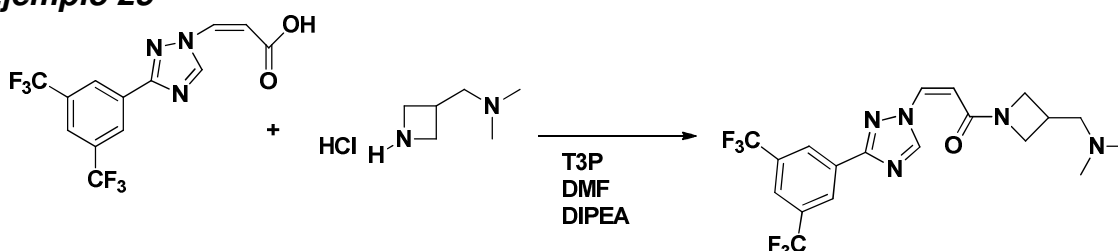
25 Ejemplo 24



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml equipado con una entrada de nitrógeno y un septo de goma, intermedio 4 (ácido) se suspendió en

diclorometano (5 ml). Intermedio 5a y DIPEA y T3P (50 % en acetato de etilo) se añadió a -20 °C, y la reacción se agitó a la misma temperatura durante 50-60 min. El progreso de la reacción se siguió por TLC usando 30 % de acetona - hexano como fase móvil. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío a 30 °C a 20 mbar, y el compuesto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexano y acetona como fase móvil. La mezcla de compuestos en bruto se eluyó a un 15-20 % de acetona - hexano para dar un compuesto semi-puro con pureza 55,91 % (Rendimiento: 200 mg); LCMS: m/z 468,03 (M+1). Este compuesto semi-puro se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando la misma relación de disolventes para dar 100 mg, que se purificó adicionalmente por TLC preparativa usando 30 % de acetona - hexano como fase móvil dando 14 mg de producto (rendimiento 15 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ = 9,63 (s, 1H); 8,63-8,60 (t, 1H); 8,53 (s, 2H); 8,29 (s, 1H); 7,39-7,37 (d, J = 10,4 Hz, 1H); 6,01-5,99 (d, J = 10,4 Hz, 1H); 5,46-5,44 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 3,82 - 3,77 (m, 2H) 3,63-3,59 (m, 2H): LCMS calc. para C₂₁H₁₆F₆N₅O [M+H]⁺ 468,13, encontrado: 468,3 (tiempo de retención 3,719 min).

Ejemplo 25

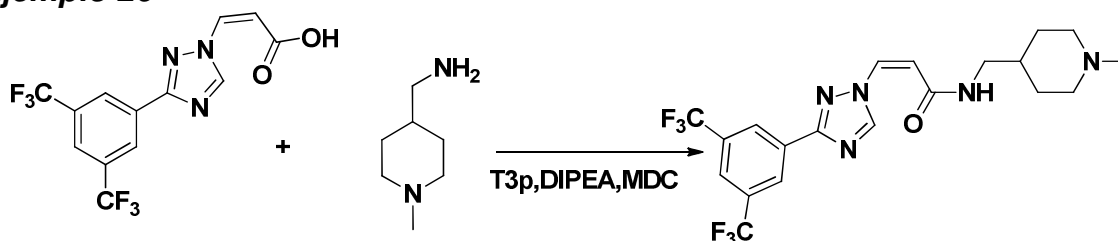


En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml en una atmósfera de nitrógeno se disolvieron ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,529 g, 0,91 equiv.) y clorhidrato de 1-(azetidin-3-il)-N,N-dimetil metanamina (0,250 g, 1,0 equiv.) en DMF(10 ml, 15 Vol). A continuación, T3P (1,055 g, 1,0 equiv.) seguido por DIPEA (0,748 g, 3,5 equiv.) se añadieron lentamente y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30-45 min. La compleción de la reacción se confirmó por TLC usando 5 % de metanol en diclorometano con atmósfera de amoniaco como fase móvil. La mezcla de reacción se inactivó en suspensión de agua helada se extrajo con acetato de etilo y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (100 ml X 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria (40 °C, 20 mmHg) para dar un semi-sólido de color blanco apagado (0,490 g). El producto se purificó por TLC prep. usando 4 % de metanol y diclorometano con atmósfera de amoniaco para dar 30 mg de compuesto (4,0 %).

(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-((dimetilamino)metil) azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona: ¹H RMN (400 MHz

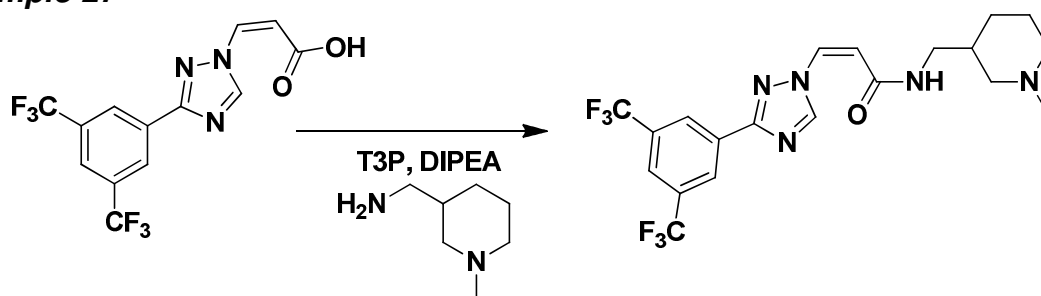
DMSO) δ 9,80-9,84 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,19-7,22 (d, $J = 10,4$, 1H), 5,63-5,67 (d, $J = 10,8$, 1H), 4,30-4,35 (t, 1H), 4,21-4,26 (t, 1H), 3,89-3,93 (c, 1H), 3,76-3,80 (c, 1H), 2,84-2,87 (c, 1H), 2,50-2,61 (m, 2H), 2,24 (s, 6H); LCMS para $C_{19}H_{19}F_6N_5O$ $[M+H]^+$ 447,38 encontrado 448,05 a TA 3,77 min pureza (84,74 %).

Ejemplo 26



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml en una atmósfera de nitrógeno, ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (intermedio 4) (0,200 g, 1,0 equiv.) y (1-metilpiperidin-4-il)metanamina (0,073 g, 1 equiv.) se suspendieron en diclorometano (10,0 ml) y T3P(50 %) (0,432 g, 1,2 equiv.) se añadió manteniendo la temperatura a -40 °C, seguido por DIPEA (0,147 g, 2,0 equiv.) . El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC sobre TLC con 5 % de metanol : diclorometano con atmósfera de amoniaco como fase móvil y visualización con luz UV. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria (35 °C, 20 mmHg) para dar 0,250 g de un aceite. El compuesto en bruto resultante se purificó por TLC preparativa usando Metanol : diclorometano (5: 5) como fase móvil con atmósfera de amoniaco, dando 40 mg (rendimiento - 15 %) de compuesto puro; **(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)acrilamida**: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,59 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,46-8,49 (t, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,35-7,37 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,95-5,98 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,03-3,06 (m, 2H), 2,67-2,70 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,69-1,74 (m, 2H), 1,56-1,59 (m, 2H), 1,07-1,17 (m, 2H); LCMS para $C_{20}H_{21}F_6N_5O$ $[M+H]^+$ 461,4 encontrado 462,5 a TA 3,69 min pureza (94,31 %).

Ejemplo 27

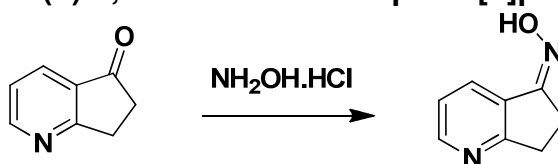


En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml en una atmósfera de nitrógeno, intermedio 4 (ácido) (0,100 g, 1,0 equiv.) y (1-metilpiperidin -3-il)metanamina (0,036 g, 1,0 equiv.) se suspendieron en diclorometano (10,0 ml) a

continuación T3P(50 %) (0,216 g, 1,2 equiv.) y DIPEA (0,073 g, 2,0 equiv.) se añadieron a -40 °C . El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC sobre TLC con 5 % de metanol : diclorometano con atmósfera de amoníaco como fase móvil y visualización con luz UV. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria (35 °C, 20 mmHg) para dar 0,120 g de un aceite. El compuesto en bruto resultante se purificó por TLC preparativa usando Metanol : diclorometano (5: 5) como fase móvil con atmósfera de amoníaco, dando 11 mg (rendimiento - 15 %) de compuesto puro; **(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-((1-metilpiperidin-3-il)metil)acrilamida**: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ,9,72 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,14-7,16 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,66-5,68 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,73-2,79 (m, 2H), 2,26 (s, 3H) 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,73 (m, 2H) LCMS para C₂₀H₂₁F₆N₅O [M+H]⁺ 461,4 encontrado 462,5 a TA 3,81 min pureza (88,64 %).

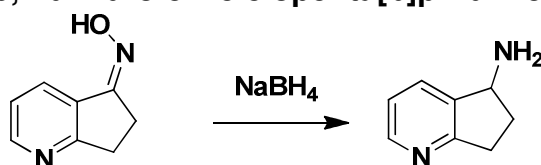
Ejemplo 28

Síntesis de (Z)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-on-oxima

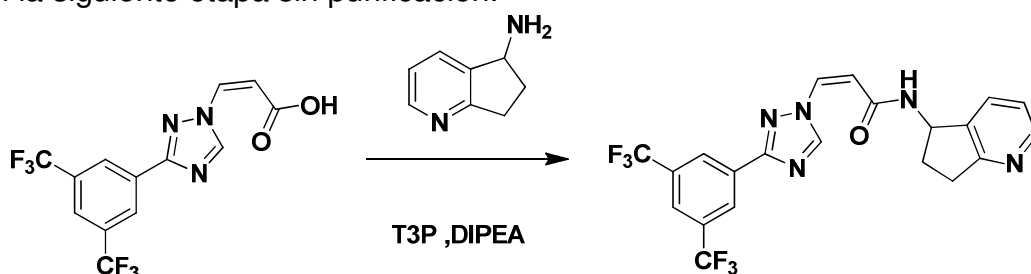


En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-ona (2,0 g, 1,0 equiv.) se disolvió en EtOH (24,0 ml) y H₂O (6,0 ml) a TA. A continuación, acetato de sodio trihidrato (8,175 g, 4,0 equiv.) y clorhidrato de hidroxil amina (4,174 g, 4,0 equiv.) se añadieron a la misma temperatura. El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC sobre TLC con 5 % de metanol : diclorometano con atmósfera de amoníaco como fase móvil y visualización con luz UV. La mezcla de reacción se inactivó en 50 ml de agua y se extrajo mediante diclorometano. La capa orgánica se concentró por evaporación rotatoria (35 °C, 20 mmHg) para dar 2,10 g de compuesto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Síntesis de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-amina



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, Intermedio Etapa (1) (1,0 g, 1,0 equiv.) se disolvió en MeOH (15,0 ml, 15 V) a TA. Cloruro de níquel hexahidrato (0,010 g) se añadió a la misma temperatura a esta mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfrió a -40 °C y NaBH₄ (2,5 g, 10,0 equiv.) se añadió a la misma temperatura en porciones durante 30 min. El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC sobre TLC con 5 % de metanol : diclorometano con atmósfera de amoniaco como fase móvil y visualización con luz UV. La mezcla de reacción se inactivó en 50 ml de agua y se extrajo mediante acetato de etilo. La fase orgánica se concentró por evaporación rotatoria (35 °C, 20 mmHg) para dar 0,64 g de compuesto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

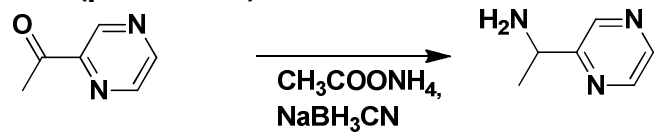


En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml equipado con entrada de nitrógeno, el ácido (0,327 g, 1,0 equiv.) se disolvió en diclorometano (20 ml). A esta mezcla de reacción se añadió (1 a) (0,150 g, 1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se enfrió a -70 °C. T3P (anhídrido propil fosfónico) (0,665 ml, 1,2 equiv.) se añadió gota a gota seguido por DIPEA (0,318 ml, 2,0). El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC sobre gel de sílice con 5 % de metanol : diclorometano con atmósfera de amoniaco como fase móvil y visualización con luz UV. La mezcla de reacción se inactivó en 50 ml de agua y se extrajo mediante diclorometano. La capa orgánica se concentró por evaporación rotatoria (35 °C, 20 mmHg) para dar 0,369 g de compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna. El producto se eluyó a un 0,6 % de metanol en diclorometano para dar 0,017 g de producto puro. (rendimiento 3,90 %); **(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acrilamida**: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 9,03-9,01 (d, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,49-8,47 (d, 1H), 8,307 (s, 1H), 8,02-8,00 (d, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,45-7,42 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,97-5,45 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,53-5,47 (m, 1H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,50-2,28 (m, 2H), 2,03-2,02 (m, 1H).

LCMS para C₂₁H₁₅F₆N₅O [M+H]⁺ encontrado 480,44 a TA 3,21 min. pureza (95,48 %).

Ejemplo 29

Síntesis de 1-(pirazin-2-il)etanamina

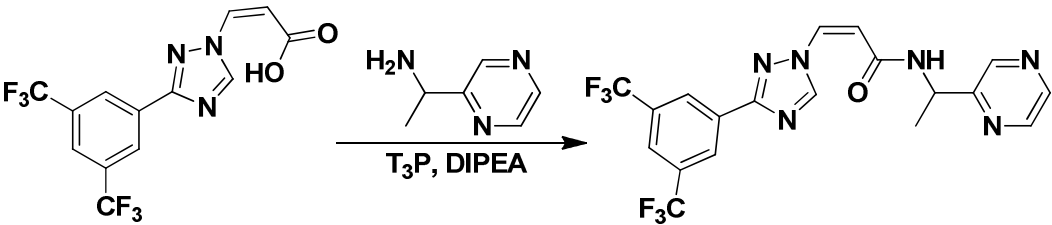


5

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml equipado con un agitador magnético, y termómetro de inmersión, 1-(pirazin-2-il)etanona (1,0 g, 1,0 equiv.), y MeOH (30 ml), se añadió acetato amónico (6,31 g, 10 equiv.) a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción se añadió cianoborohidruro sódico (0,360 g, 0,7 equiv.), y la masa de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por análisis de TLC sobre gel de sílice con MeOH : diclorometano (2,5 %) como fase móvil y visualización con UV, Rf de SM = 0,70 y Rf de producto = 0,20. La mezcla de reacción se concentró y se vertió en agua (100 ml) y se basificó (pH = 13) usando una solución de NaOH acuosa. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron por evaporación rotatoria para dar 0,3 g de la amina deseada. Rendimiento: 30 %.

10

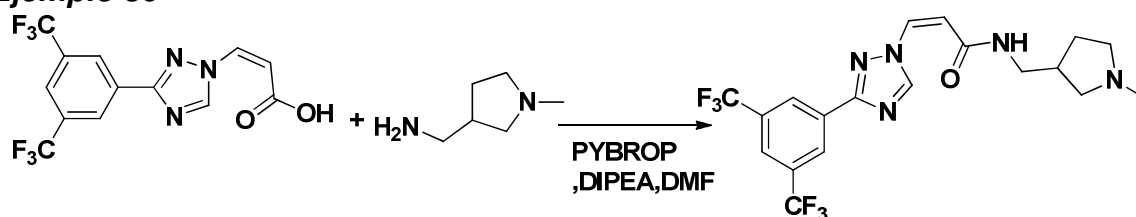
15



20

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml equipado con un septo, burbujeador de nitrógeno y termómetro de bolsillo, intermedio 1A (0,300 g, 1,0 equiv.) se disolvió en diclorometano (20 ml). Una segunda porción de intermedio 1A (0,126 g, 1,2 equiv.) se añadió y la mezcla de reacción se enfrió a -60 °C. A esta mezcla de reacción T₃P (anhídrido propil fosfónico) (0,60 ml, 1,2 equiv.) y DIPEA (0,29 ml, 2,0 equiv.) se añadieron a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante 30 min. El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC sobre gel de sílice con 5 % de MeOH : diclorometano como fase móvil y visualización con UV, R_f de SM = 0,20 y R_f de producto = 0,50. La mezcla de reacción a continuación se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (2 X 50 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron por evaporación rotatoria (25 °C, 20 mmHg) para dar el compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (diámetro: 2,5 cm) usando sílice 60/120 y MeOH : diclorometano como fase móvil. Una purificación en columna se empezó con 0,5 % de MeOH en diclorometano hasta 2,0 % de MeOH en diclorometano. El producto deseado se empezó eluyendo en 1,5 % de metanol. Las fracciones que contienen el compuesto se destilaron usando evaporación rotatoria a 40 °C / 250 mm de Hg para obtener 0,2 g de compuesto puro. Rendimiento: 51,4 %; **(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(1-(pirazin-2-il)etil)acrilamida**: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ,9,52 (s, 1H), 8,28-9,13 (m, 6H), 7,40-7,42 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,04-6,07 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,12-5,19 (m, 1H), 1,46-1,47 (d, 3H); LCMS para C₁₉H₁₄F₆N₆O [M+H]⁺ 456,3 encontrado 457,44 a TA 2,894 min pureza (99,91 %).

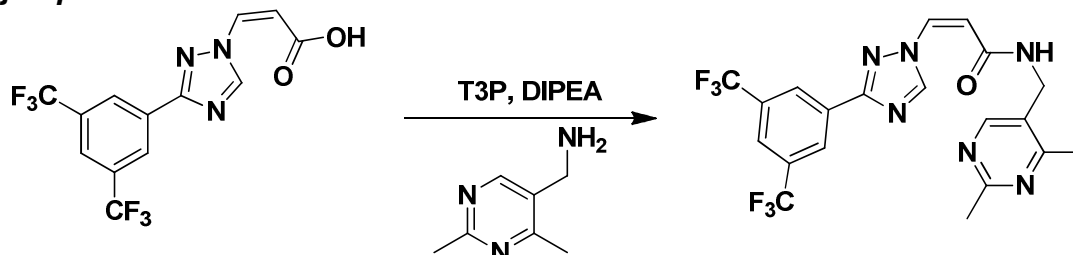
25 Ejemplo 30



Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)acrilamida:

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (0,100 g, 1,0 equiv.) y (1-metilpirrolidin-3-il)metanamina (0,035 g, 1,1 eq) se disolvió en DMF (10 ml) y PYBROP (0,140 g, 1,1 equiv.) con DIPEA (0,073 mg, 2,0 equiv.) se añadió en una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC sobre gel de sílice con 0,5 % de metanol : diclorometano con atmósfera de amoniaco como fase móvil y visualización con luz UV. La mezcla de reacción se inactivó en agua helada y el compuesto se extrajo mediante acetato de etilo (25 x 3 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación rotatoria (25 °C, 20 mmHg) para dar 0,232 g de material en bruto sólido. La purificación se consiguió a través de cromatografía en columna en diclorometano y Metanol. El compuesto se empezó eluyendo a 10 % de metanol en diclorometano con amoniaco. Las fracciones que contienen el compuesto se destilaron usando evaporación rotatoria a 25 °C, 20 mmHg para dar 98,0 mg de compuesto puro. Rendimiento 77 %; **(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)acrilamida:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,83 (s, 1H), 8,61-8,65 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,31-7,15 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,69-5,71 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,34-3,43 (m, 2H), 2,87-2,91 (m, 1H), 2,63-2,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,41-2,54 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,05-2,11 (m, 2H), 1,71 (s, 1H), LCMS para C₁₉H₁₉F₆N₅O [M+H]⁺ 447,24 encontrado 448,26 a TA 6,50 min pureza (89,08 %).

Ejemplo 31



25

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, Intermedio 4 (0,2 g, 1,0 equiv.) se añadió a diclorometano : acetato de etilo (25,0 ml, 1: 1). (2,4-dimetilpirimidin-5-il)metanamina (0,078 g, 1 equiv.) se añadió a continuación a -40 °C. T3P (50 % de acetato de etilo) (0,432 g, 1,2 equiv.) y DIPEA (0,147 g, 2,0 equiv.) se añadieron de manera simultánea a la misma temperatura, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -40 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC usando 5 % de metanol : diclorometano con atmósfera de amoniaco como fase móvil y visualización con luz UV. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria (35 °C, 20 mmHg) para dar 0,270 g de un aceite. La mezcla en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando diclorometano : metanol como una fase móvil, el compuesto se eluyó a un

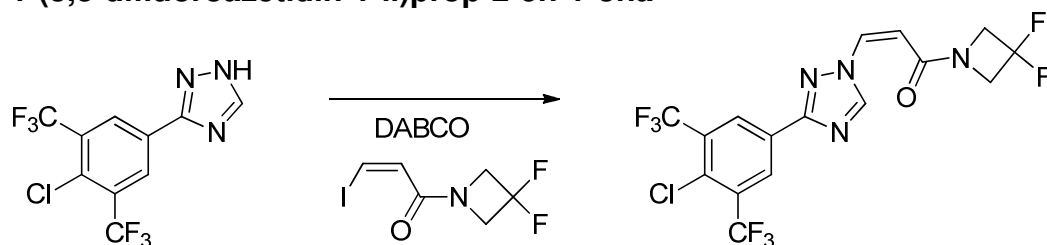
35

4 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían compuesto se concentraron a presión reducida para obtener 80 mg (rendimiento - 29,85 %) de compuesto puro.

(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-((2,4-dimetilpirimidin-5-il)metil)acrilamida: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ,9,57 (s, 1H), 8,91-8,94 (t, 1H), 8,51 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,40-7,42 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,98-6,01 (d, J = 10,4, 1H), 4,37-4,38 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); LCMS para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470,37 encontrado 471,25 a TA 2,69 min pureza (99,89 %).

10 Ejemplo 32

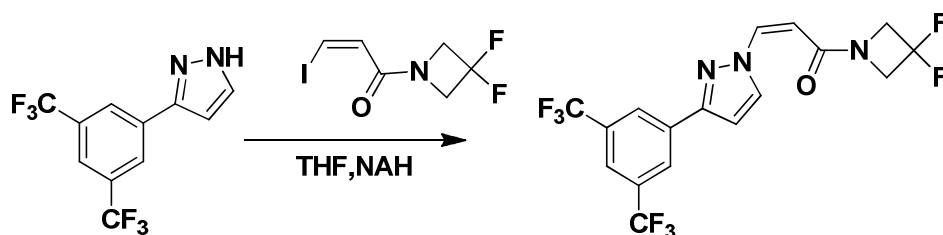
Síntesis de (Z)-3-(3-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona



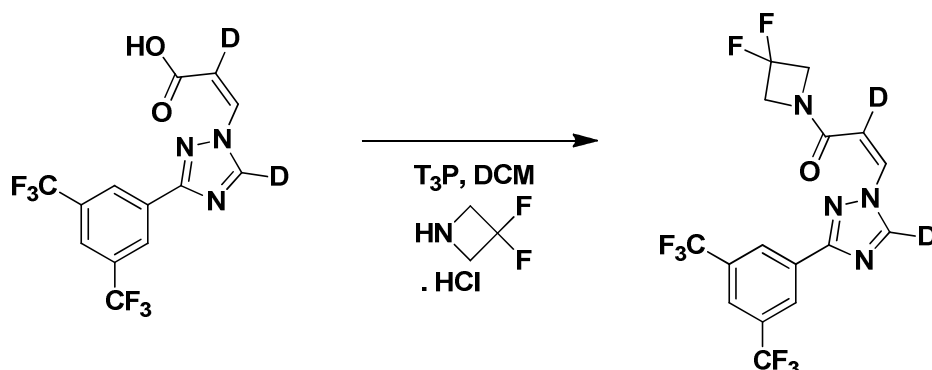
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml equipado con entrada de nitrógeno, intermedio 3 (0,1 g, 1,0 equiv.) se disolvió en DMF (5 ml). A esta mezcla de reacción se añadió DABCO (0,071 g, 2 equiv.) y se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió (Z)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-yodoprop-2-en-1-ona (0,095 g, 1,1 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El progreso de la reacción se siguió por TLC usando diclorometano : metanol (9,5: 0,5) como fase móvil y visualización con UV. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml), a continuación se extrajo con EtOAc (3 X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron por evaporación rotatoria (25 °C, 20 mmHg) para dar 0,150 g de compuesto en bruto que se purificó por TLC preparativa para obtener un rendimiento de 0,004 g de compuesto puro (3 %).

(Z)-3-(3-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 9,32 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,47-7,49 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,00-5,04 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,55-4,58 (m, 2H), 4,33-4,36 (m, 2H) LCMS para $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClF}_8\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 460,7, Encontrado: 461,14, Pureza 98,77 % a 2,99 min de tiempo de retención

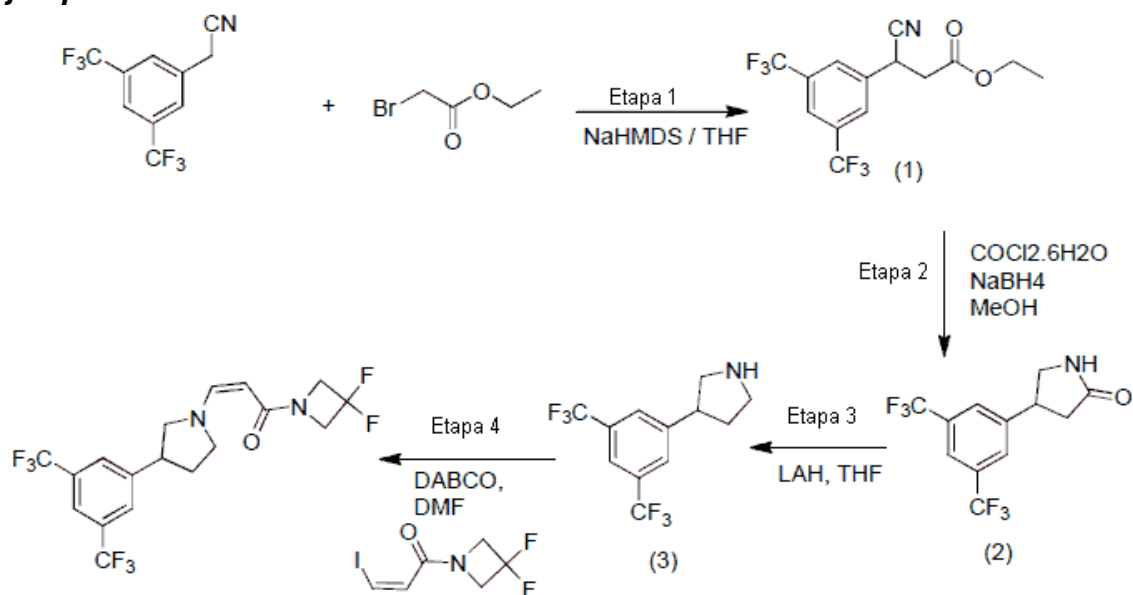
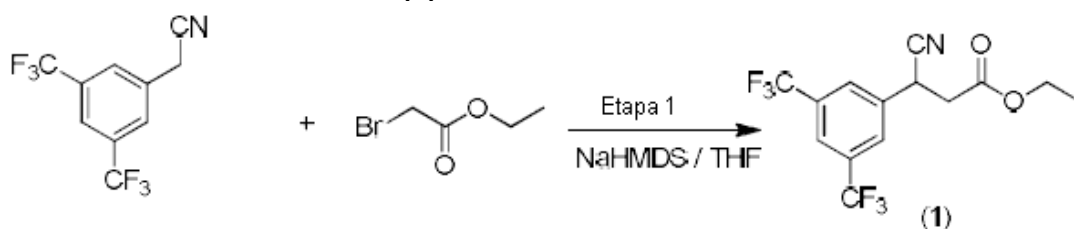
Ejemplo 35



En un tubo sellado de 25 ml se suspendió NaH (0,064 g, 1,5 equiv.) en THF (10 ml) y a continuación se enfrió a 0 °C. A esta mezcla, una solución del intermedio 3 (0,3 g, 1,0 equiv.) en THF se añadió gota a gota a 0 °C y a continuación la mezcla se calentó a refluxo a 80 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC usando un 10 % de acetato de etilo en hexano como fase móvil. Después, la mezcla de reacción se concentró y la masa resultante se extrajo con acetato de etilo (2 X 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (2 X 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron por evaporación rotatoria (40 °C, 20 mmHg) para dar 0,43 g de mezcla en bruto. La mezcla se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo en hexano. El compuesto se eluyó en 25 % acetato de etilo hexano., y el producto cis se aisló a través de TLC preparativa usando una fase móvil que consiste en 10 % de acetona en hexano. El producto puro que se obtuvo fue 0,016 g; **(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ,8,78-8,79 (d, J = 2,4,1H), 8,28 (s, 2H), 7,19-7,22 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,81-6,82 (d, J = 2,4, 1H), 5,44-5,47 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,44-4,51 (m, 4H); LCMS para C₁₇H₁₁F₈N₃O [M+1]⁺ 425,28 encontrado 426,09 a TA 3,202 min. pureza (22,42 %).

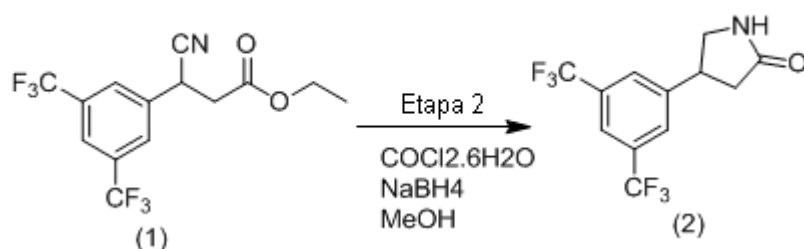
Ejemplo 40

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 25 ml equipado con un
 5 1 (ácido) (0,080 g, 1,0 equiv.) y diclorometano (6,0 ml). A continuación, se añadió
 3,3-difluoroazetidina.HCl (0,035 g, 1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se enfrió a
 -60 °C. A esta mezcla, se añadieron T₃P (anhídrido propil fosfónico) (0,161 ml, 1,2
 equiv.), y DIPEA (0,077 ml, 2,0 equiv.) a la misma temperatura, y la mezcla
 resultante se agitó durante 1 h. El progreso de la reacción se siguió por análisis de
 10 TLC usando 5 % de MeOH : diclorometano como fase móvil y visualización con
 UV, R_f de SM = 0,20 y R_f de producto = 0,70. La mezcla de reacción a
 continuación se vertió en D₂O (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 X 20 ml).
 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y
 se concentraron por evaporación rotatoria (25 °C, 20 mmHg) para dar un
 15 compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna usando sílice
 60/120 y MeOH : diclorometano como fase móvil. Una purificación en columna se
 empezó con 1,5 % de MeOH en diclorometano hasta 2,0 % de MeOH en
 diclorometano. El producto deseado se empezó eluyendo en 1,5 % de metanol y
 las fracciones que contienen el compuesto se destilaron usando una evaporación
 20 rotatoria a 40 °C / 250 mm de Hg para obtener 0,020 g de compuesto puro.
 Rendimiento: 20 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,63-9,66 (d, J = 10,8 Hz, 1H),
 8,61 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,24-7,27 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 5,67-5,69 (d, J = 10,8 Hz,
 1H), 4,46-4,60 (m, 4H); LCMS para la fórmula química: C₁₆H₈D₂F₈N₄O [M+H]⁺
 428,28 encontrado 429,14 a TA 2,992 min pureza (98,62 %).

Ejemplo 43**Síntesis de Intermedio (1)**

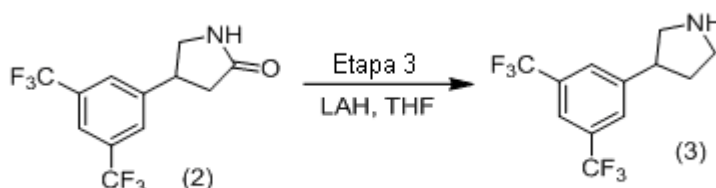
- 5 En un MFR de 3 bocas de 100 ml equipado con entrada de nitrógeno, un termómetro de bolsillo y un tapón, 3,5-bis(trifluorometil)-fenilacetnitrilo (1,4 ml, 1,0 equiv.) se disolvió en THF (20 ml, 10 V). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. NaHMDS (35 % en THF) (4,34 ml, 1,05 equiv.) se añadió gota a gota en esta mezcla de reacción. Después de la compleción de la adición, mezcla de reacción
- 10 se llevó a 10 °C y se agitó durante 15 min. De nuevo esta mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió bromoacetato de etilo (0,87 ml, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por análisis de TLC usando 20 % de acetato de etilo - hexano como fase móvil. La
- 15 mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró por evaporación rotatoria para dar 3,5 g de Compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando 60/120 de malla de sílice y acetato de etilo : hexano como fase
- 20 móvil. La columna se empaquetó en hexano y se empezó eluyendo en acetato de etilo en gradiente partiendo con recogida de fracciones (fracciones de 25 ml). El compuesto se empezó eluyendo de un 4 % a un 6 % de acetato de etilo en hexano. Las fracciones que contienen tal perfil de TLC se reunieron para obtener un rendimiento de 1,2 g de compuesto puro (44,94 %).

25 **Síntesis de Intermedio (2)**



En un MFR de 3 bocas de 100 ml equipado con entrada de nitrógeno, un termómetro de bolsillo y un tapón, intermedio 1 (1,2 g, 1,0 equiv.) se disolvió en MeOH (48 ml, 40 V). Diclorocobalto hexahidrato (1,68 g, 2,0 equiv.) se añadió en porciones. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C. NaBH₄ (1,98 g, 15 equiv.) se añadió en porciones lentamente manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C en esta mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 25 °C. El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC usando 50 % de acetato de etilo - hexano como fase móvil. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró por evaporación rotatoria. Este compuesto en bruto se trituró con pet éter para dar 0,5 g de compuesto puro. (rendimiento 47,61 %).

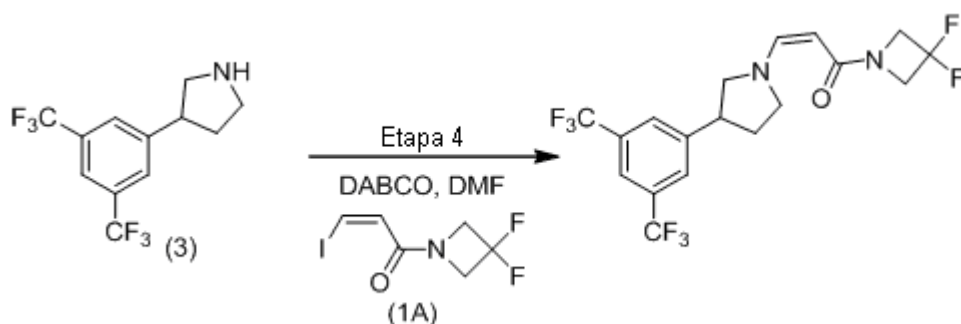
15 Síntesis de Intermedio (3)



En un MFR de 3 bocas de 100 ml equipado con entrada de nitrógeno, un termómetro de bolsillo y un tapón, intermedio 2 (1,0 g, 1,0 equiv.) se disolvió en THF (20 ml, 20 V). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. A esta mezcla de reacción se añadió gota a gota LAH (6,7 ml, 2,0 equiv.) manteniendo la temperatura 0 °C. Después de la compleción de la adición, la temperatura de mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y a continuación se sometió a reflujo a 70 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC usando 5 % de MeOH : DCM como fase móvil. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se enfrió mediante la adición de 1,5 ml de solución de KOH al 5 %. A continuación, la masa de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró por evaporación rotatoria para dar 1,0 g de compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando 60/120 de malla de sílice y MeOH : DCM como fase móvil. La columna se empaquetó en DCM y se empezó eluyendo en MeOH en gradiente partiendo con recogida de fracciones (fracciones

de 25 ml). El compuesto se empezó eluyendo de un 4 % a un 6 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contienen tal perfil de TLC se reunieron para obtener un rendimiento de 0,18 g de compuesto puro (19 %).

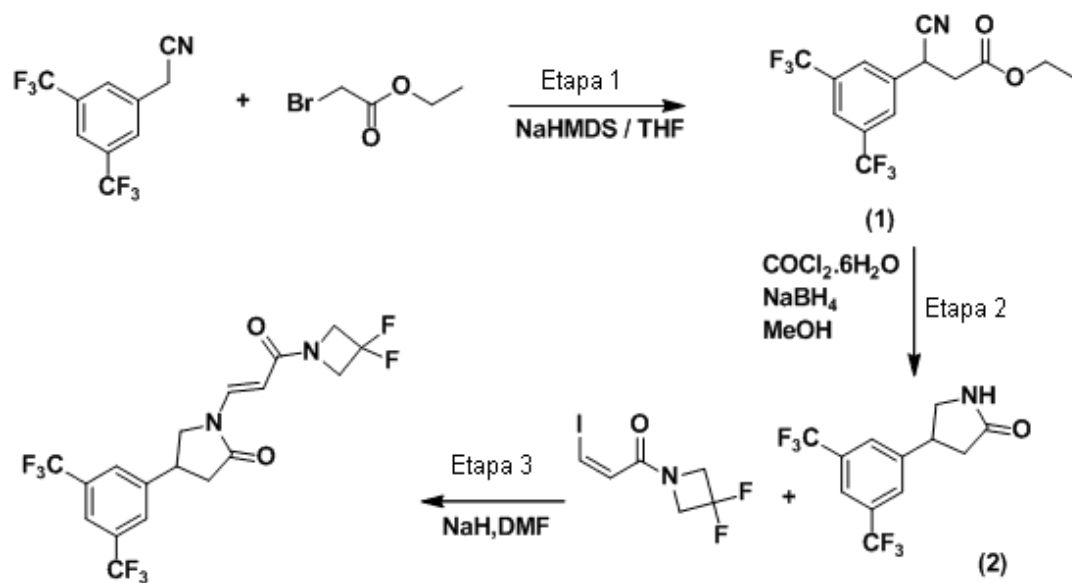
Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona



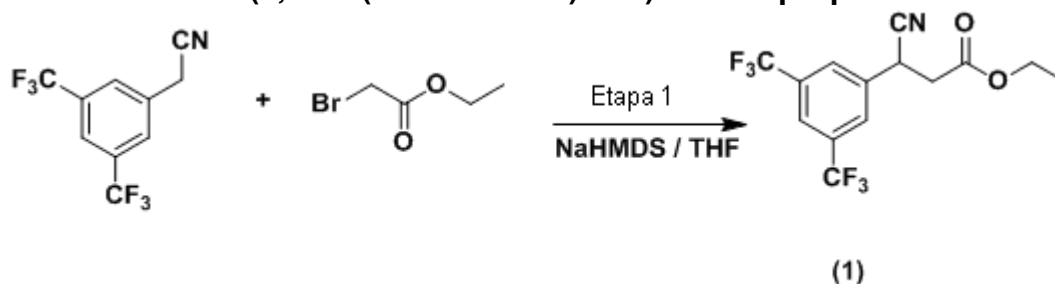
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml equipado con un septo, Burbujeador de nitrógeno y termómetro de bolsillo, Intermedio 3 (0,050 g, 1,0 equiv.) en DMF (2,0 ml) se añadieron. A continuación, DABCO (0,039 g, 2,0 equiv.) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Intermedio 1A (0,053 g, 1,1 equiv.) se añadió a temperatura ambiente gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. El progreso de la reacción se siguió por análisis de TLC usando 5 % de MeOH : DCM como fase móvil y visualización con UV, Rf de SM = 0,20 y Rf de producto = 0,70. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación rotatoria (25 °C, 20 mmHg) para dar 50 mg de compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por TLC prep. usando 2 % de MeOH : DCM como fase móvil. Este se purificó de nuevo por TLC prep. usando 50 % de EtOAc: Hexano como fase móvil para obtener 0,018 g de compuesto puro (rendimiento - 24 %).

(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ, 7,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 4,43-4,46 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,32-4,38 (t, J = 12 Hz, 4H), 3,61 (s, 2H), 2,47 (s, 1H), 2,18 (s, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,27 (s, 1H); LCMS para C₁₈H₁₆F₈N₂O [M+1]⁺ 428,3 encontrado 429,09 a TA 3,047 min. pureza (95,45 %).

Ejemplo 44

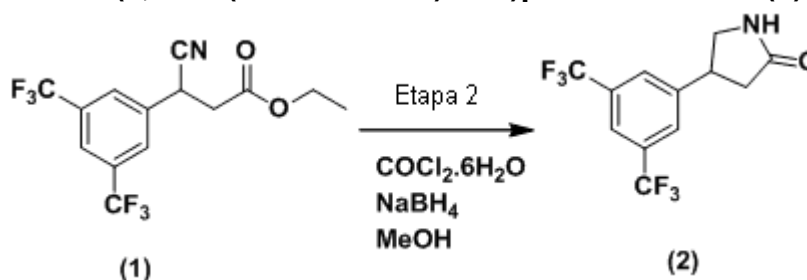


Síntesis de 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-cianopropanoato de etilo (1)



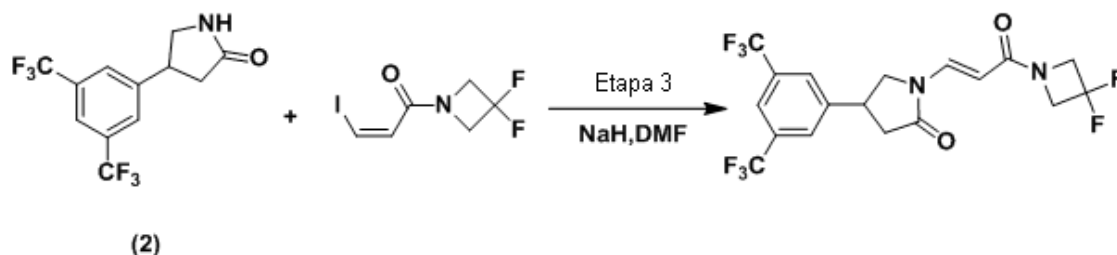
3,5-Bis(trifluorometil)-fenilacetónitrilo (1,4 ml, 1,0 equiv.) se disolvió en THF (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C en donde una solución de NaHMDS (35 % en THF) (4,34 ml, 1,05 equiv.) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a 10 °C y se agitó durante 15 min. Después, se enfrió a -78 °C en donde se añadió bromoacetato de etilo (0,87 ml, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente en donde esta se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar 3,5 g de producto en bruto, que se purificó por cromatografía (4 % de acetato de etilo en hexano) para dar 1,2 g de 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-cianopropanoato de etilo (rendimiento 44,94 %).

Síntesis de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona (2)

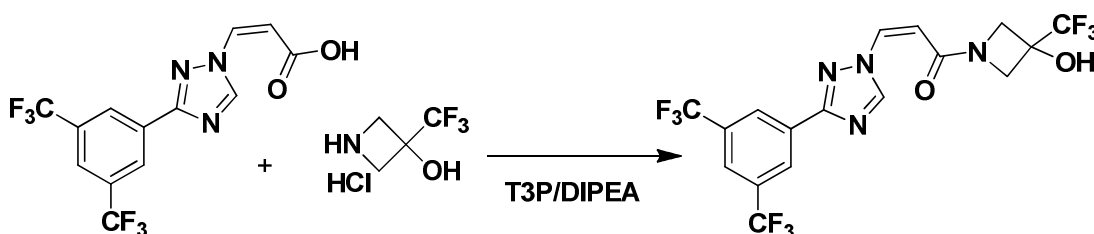


3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-cianopropanoato de etilo (1,2 g, 1,0 equiv.) se disolvió en MeOH (48 ml). Diclorocobalto hexahidrato (1,68 g, 2,0 equiv.) se añadió y la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C. NaBH₄ (1,98 g, 15 equiv.) se añadió en porciones manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. Después de la compleción de la adición, esta mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de CeliteTM y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar 0,65 g de producto en bruto, que después de trituración con éter de petróleo dio 0,5 g de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona (rendimiento 47,61 %).

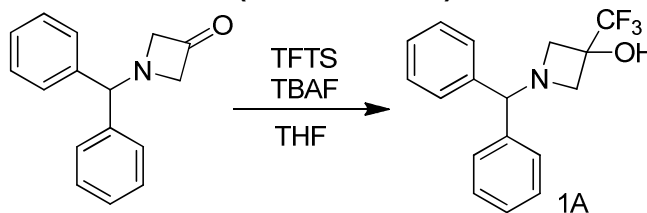
Síntesis de (E)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1-(3-(3,3-difluoroazetidino-1-il)-3-oxoprop-1-enil)pirrolidin-2-ona



4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona (0,5 g, 1,0 equiv.) se disolvió en DMF (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Una solución de NaH en DMF (0,133 g, 2,0 equiv.) se añadió a 0 °C. (Z)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-yodoprop-2-en-1-ona (0,689 g, 1,5 equiv.) se introdujo a continuación. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar 0,502 g de producto en bruto, que se purificó por cromatografía (1 % de metanol en DCM) para dar 0,030 g de (E)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1-(3-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)pirrolidin-2-ona (rendimiento 4,03 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15-8,19 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 7,69-7,87 (m, 3H), 5,27-5,31 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 4,05-4,47 (m, 4H), 3,89-3,93 (s, 1H), 3,73-3,77 (s, 1H), 3,60-3,62 (s, 1H), 3,08-3,13 (s, 1H), 2,78-2,90 (s, 1H); LCMS calc. para C₁₈H₁₄F₈N₂O₂ [M+H]⁺ encontrado 443,44 a un tiempo de retención 2,97 min.

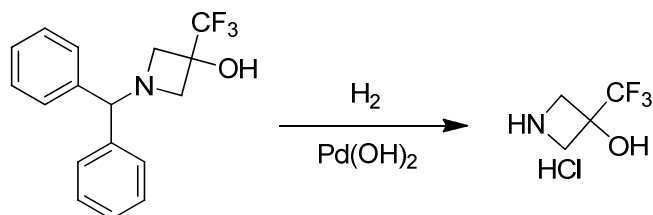
Ejemplo 51**Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona**

- 5 Ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,10 g, 1,0 equiv.) y clorhidrato de 3-(trifluorometil)azetidin-3-ol (0,055 g, 1,1 equiv.) se disolvieron en DCM (3,0 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -30 °C en donde T₃P (0,3 ml, 1,5 equiv.) y DIPEA (0,12 ml, 2,5 equiv.) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 30 min. y se diluyó mediante DCM, se lavó con
- 10 agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se destilaron a presión reducida (250 °C, 20 mmHg) para obtener producto en bruto. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (70 % de acetato de etilo - hexano) para producir 0,020 g de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona .
- 15 (Rendimiento: 14,8 %). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,20 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,40-7,43 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,95-5,93 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,42-4,43 (m, 2H), 4,33-4,05 (m, 2H); LCMS calc. para C₁₇H₁₁F₉N₄O₂ [M+H]⁺ 474,3 Encontrado: 475,14 Tiempo de retención: 2,872 min,

Síntesis de 1-benzhidril-3-(trifluorometil)azetidin-3-ol (1A)

- 20 1-Benzhidrilazetidin-3-ona (5,0 g, 1,0 equiv.) se disolvió en THF (50 ml). Trifluorometil trimetilsilano se añadió a 5-10 °C. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 10 min. Fluoruro de tetrabutil amonio se añadió a continuación. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1
- 25 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (6 % de acetato de etilo - hexano) para dar 3 g de 1-benzhidril-3-(trifluorometil)azetidin-3-ol (Rendimiento: 46,32 %).

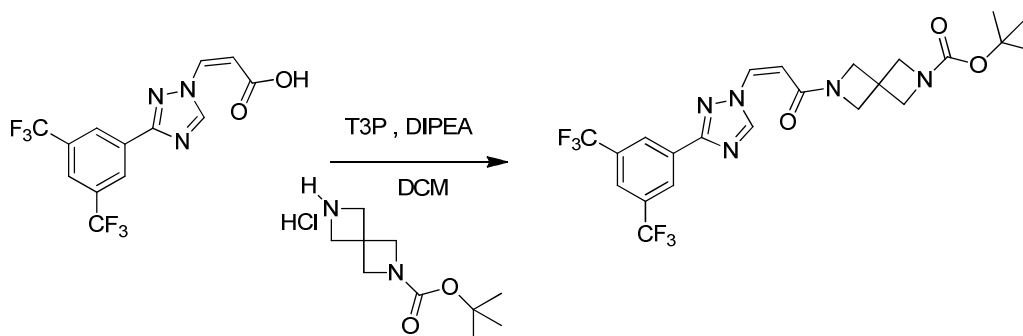
- 30 **Síntesis de clorhidrato de 3-(trifluorometil)azetidin-3-ol (2a)**



1-Benzhidril-3-(trifluorometil)azetidín-3-ol (0,25 g) se disolvió en etanol (3 ml). Hidróxido de paladio sobre carbono (0,25 g) se añadió y gas hidrógeno se purgó en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo a 25-30 °C durante 2 h. El sólido formado se retiró por filtración y HCl etanólico se añadió a el filtrado a 0 °C y se agitó adicionalmente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo oleoso, que se trituró con éter para dar clorhidrato de 3-(trifluorometil)azetidín-3-ol como producto sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ = 4,39-4,43 (d, 2H), 4,13-4,16 (d, 2H).

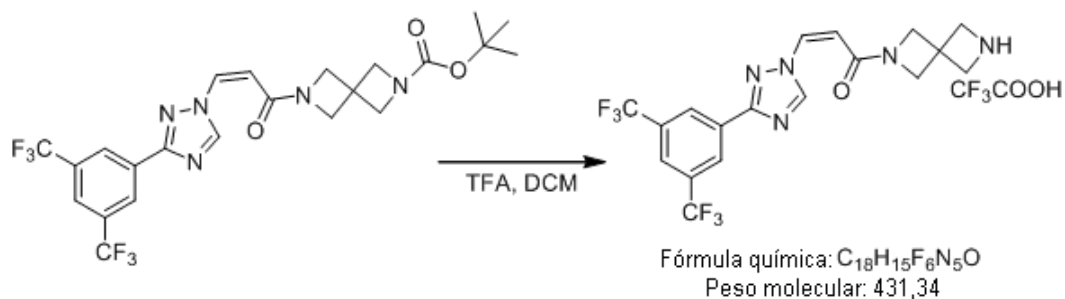
Ejemplo 52

Síntesis de 6-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilóil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de (Z)-terc-butilo

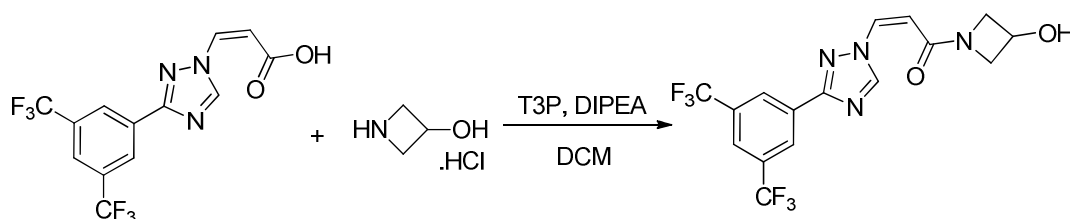


Ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,50 g, 1,0 equiv.) se disolvió en DCM (5 ml). Clorhidrato de 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0,40 g, 1,2 equiv.) se añadió y la mezcla de reacción se enfrió a -70 °C. T3P (1,02 ml, 1,2 equiv.) se añadió gota a gota seguido por DIPEA (0,73 ml, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se inactivó con 50 ml de agua y se extrajo mediante DCM. La capa orgánica se concentró a presión reducida (35 °C, 20 mmHg) para dar 0,603 g de producto en bruto que se purificó por cromatografía (1 % de metanol en DCM) para dar 0,350 g de 6-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilóil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de (Z)-terc-butilo. (rendimiento 46,29 %).

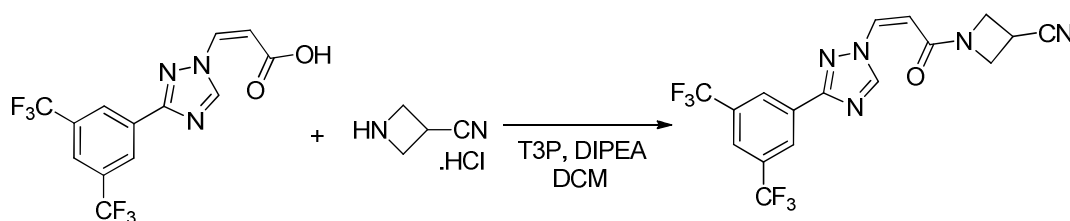
Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona:



6-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilol)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de (Z)-terc-butilo (0,13 g) se disolvió en DCM (1,5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió CF_3COOH (1,5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente en donde esta se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida (35 °C, 20 mmHg) para dar 0,100 g de 2,2,2-trifluoroacetato de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (rendimiento 95,23 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,49 (s, 1H), 8,52-8,5 (m, 3H), 8,32 (s, 1H), 7,44-7,42 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 5,97-5,94 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,37-3,93 (m, 8H); LCMS calc. para $C_{18}H_{16}F_6N_5O$ $[M+H]^+$ 432,34; encontrado 432,29 a un tiempo de retención 2,256 min.

Ejemplo 53**Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona**

5 Ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,2 g, 1,0 equiv.) se disolvió en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -60 °C en donde clorhidrato de azetidin-3-ol (0,075 g, 1,2 equiv.), T3P (50 % en EtOAc) (0,4 ml, 1,2 equiv.) seguido por DIPEA (0,2 ml, 2 equiv.) se añadieron gota a gota. La mezcla de reacción transparente se agitó a -60 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida (25 °C, 20 mm de Hg) para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (5 % de metanol en DCM con amoníaco) para obtener un rendimiento de 30 mg de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona (13 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 9,4 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,48-7,40 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,95-5,97 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5,77-5,79 (d, *J* = 5,6, 1H, D₂O intercambiable), 4,47-4,48 (d, *J* = 5,6, 1H), 4,25-4,29 (t, 1H), 4,15-4,19 (m, 1H), 3,8-3,84 (m, 1H), 3,70-3,73 (m, 1H); LCMS calc. para C₁₆H₁₃F₆N₄O₂ [M+H]⁺ 407,28 encontrado: 407,14, en 2,462 min de tiempo de retención.

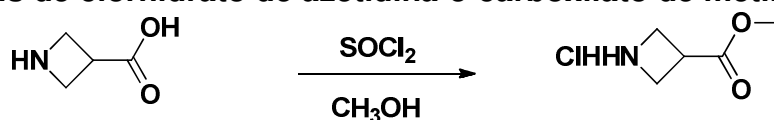
Ejemplo 54**Síntesis de (Z)-1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrililo)azetidina-3-carbonitrilo**

25 Ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,2 g, 1,0 equiv.) se disolvió en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -60 °C en donde clorhidrato de azetidina-3-carbonitrilo (0,08 g, 1,2 equiv.), T3P (50 % en EtOAc) (0,4 ml, 1,2 equiv.) seguido por DIPEA (0,2 ml, 2 equiv.) se añadieron gota a gota. La mezcla de reacción transparente se agitó a -60 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida (25 °C, 20 mm de Hg) para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (3 - 5 % de metanol en

DCM). para obtener (Z)-1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilolil)azetidina-3-carbonitrilo (0,14 g, 60 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 9,36 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,45-7,43 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,95-5,92 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,39-4,37 (t, 1H), 4,29-4,11 (m, 3H), 3,84-3,82 (m, 1H); LCMS calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,29; encontrado 416,14, en 2,64 min de tiempo de retención

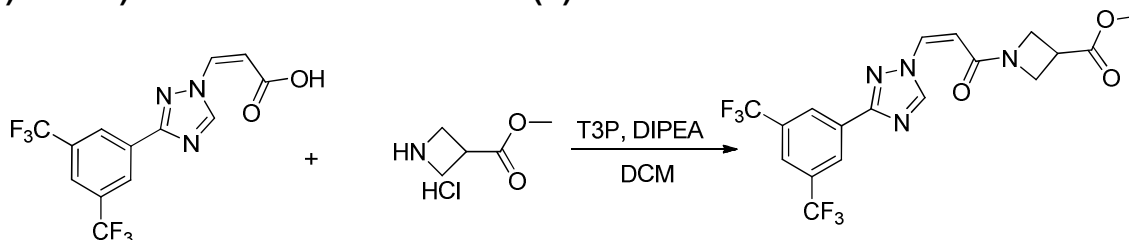
Ejemplo 55

Síntesis de clorhidrato de azetidina-3-carboxilato de metilo



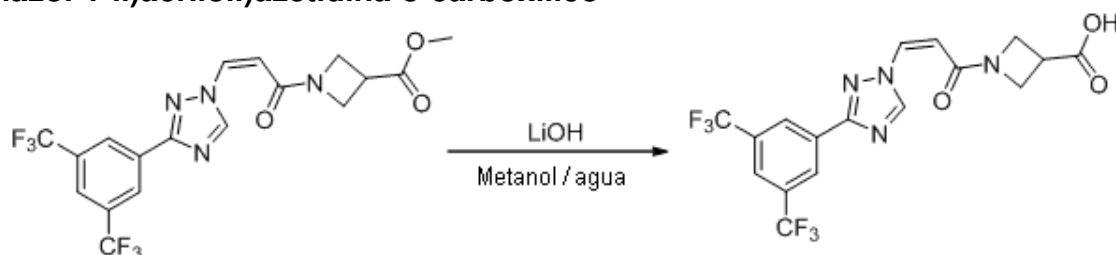
Una suspensión de ácido azetidina-3-carboxílico (1 g, 9,8 mmol) en MeOH (10 ml) se enfrió a 5 °C. Cloruro de tionilo (5,83 g, 49,45 mmol) se añadió gota a gota manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 30 °C. Después, la mezcla se calentó a 65 °C durante 10-12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de azetidina-3-carboxilato de metilo como un aceite de color marrón viscoso (1,3 g, 90 %), que se usó sin purificación adicional.

Síntesis de 1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilolil)azetidina-3-carboxilato de (Z)-metilo

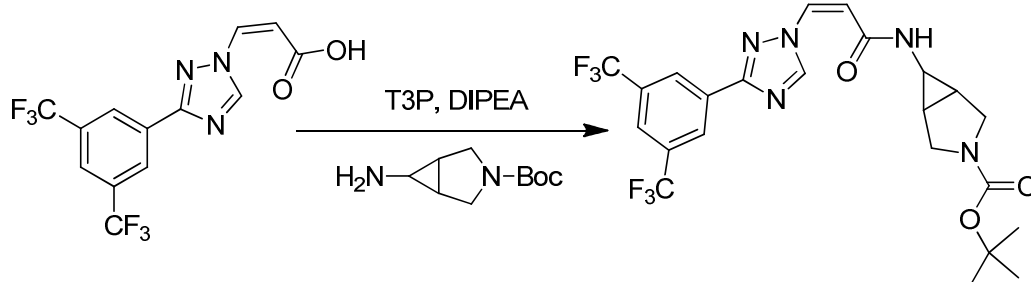


Ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,5 g, 1,0 equiv.) se disolvió en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -60 °C en donde clorhidrato de azetidina-3-carboxilato de metilo (0,25 g, 1,2 equiv.), T3P (50 % en EtOAc) (1,0 ml, 1,2 equiv.) seguido por DIPEA (0,48 ml, 2 equiv.) se añadieron. La mezcla de reacción transparente se agitó a -60 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida (25 °C, 20 mm de Hg) para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (2 - 3 % de metanol en DCM) para dar 1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acriloil)azetidina-3-carboxilato de (Z)-metilo (0,15 g, 24 % de rendimiento).

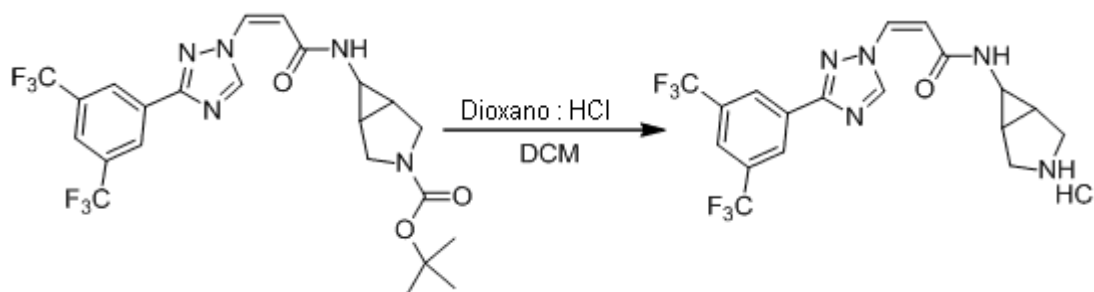
Síntesis de ácido (Z)-1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acriloil)azetidina-3-carboxílico



1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acriloil)azetidina-3-carboxilato de (Z)-metilo (0,1 g, 1,0 equiv.) se disolvió en metanol : agua (10 ml, 1:1). LiOH (0,010 g, 1,0 equiv.) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 h. La mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de agua y se acidificó con HCl diluido hasta pH = 2-3. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml X 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar 0,060 g de ácido (Z)-1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acriloil)azetidina-3-carboxílico (62,5 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 9,38 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,40-7,42 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,93-5,96 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,23-4,27 (m, 2H), 4,12-4,16 (m, 3H). LCMS calc. para C₁₇H₁₃F₆N₄O₃ [M+H]⁺: 435,29, Encontrado: 435,14, en 2,55 min de tiempo de retención.

Ejemplo 56**Síntesis de 6-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (Z)-terc-butilo**

5 Ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,250 g, 1,0 equiv.) se disolvió en DCM (12 ml). 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (0,17 g, 1,2 equiv.) se añadió y la mezcla de reacción se enfrió a - 60 °C. T₃P (0,51 ml, 1,2 equiv.), seguido por DIPEA (0,24 ml, 2,0 equiv.) se añadió a continuación a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó
10 durante 30 min. y se transfirió a agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 X 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (0-5 % de MeOH en DCM) para dar
15 6-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (Z)-terc-butilo (0,28 g; 66,1 % de rendimiento).

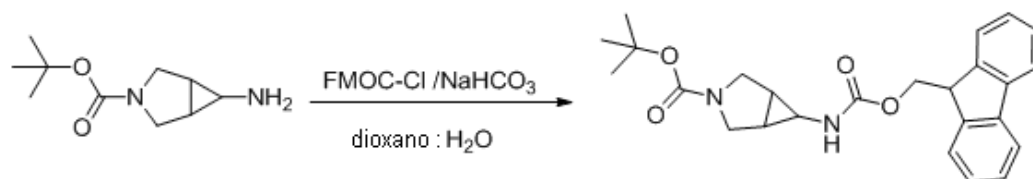
Síntesis de clorhidrato de (Z)-N-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida

20 6-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (Z)-terc-butilo (0,05 g, 1,0 equiv.) se disolvió en DCM (3 ml) y se enfrió a 0 °C en donde dioxano: HCl (0,2 ml) se añadió gota a gota y se agitó durante 30 min. La reacción se dejó calentar a temperatura
25 ambiente y se agitó durante 30 min, se concentró a presión reducida. El producto en bruto se trituró con éter para dar clorhidrato de (Z)-N-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida (0,015 g, 37,5 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ,9,61 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,60 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,38-7,40 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,87-5,89 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,14 (s, 2H), 1,23 (s, 3H) ;LCMS para la fórmula química:
30

$C_{18}H_{16}F_6N_5O$ $[M+H]^+$ 432,34 encontrado 432,19 a un tiempo de retención 2,302 min.

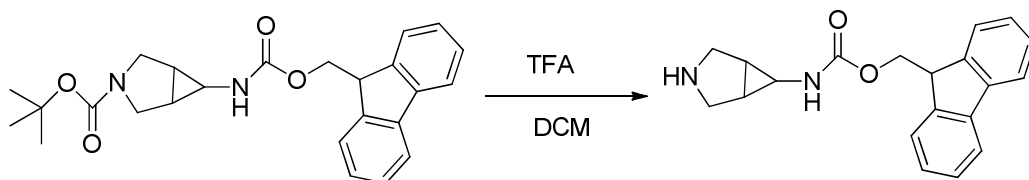
Ejemplo 57

Síntesis de 6-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo



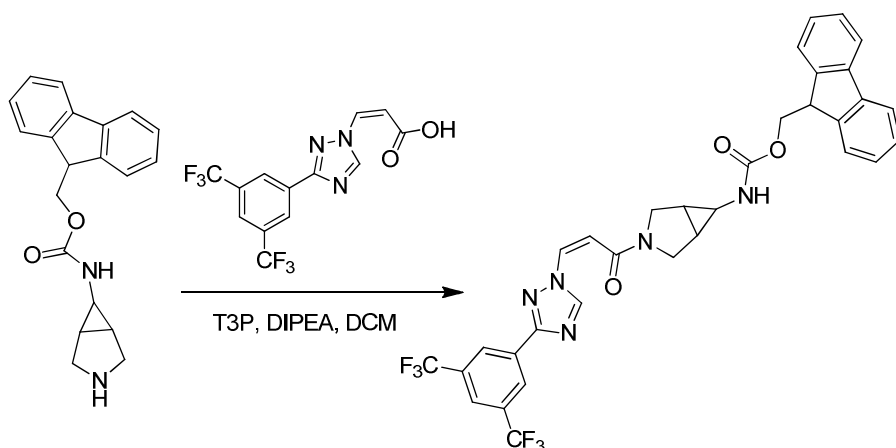
6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1,0 equiv.) se añadió a una solución de bicarbonato sódico (0,84 g, 2,0 equiv.) en agua (5 ml) a 5 °C. Fmoc-Cl (1,56 g, 1,2 equiv.) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se transfirió a agua helada (50 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para dar 1,9 g de 6-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (rendimiento 90 %).

Síntesis de 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



6-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (1,9 g, 1,0 equiv.) se disolvió en DCM (20 ml). TFA (1,38 ML, 4 equiv.) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se neutralizó mediante $NaHCO_3$ saturado. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar 1,0 g de 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (69 % de rendimiento).

Síntesis de (3-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrililoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de (Z)-(9H-fluoren-9-il)metilo

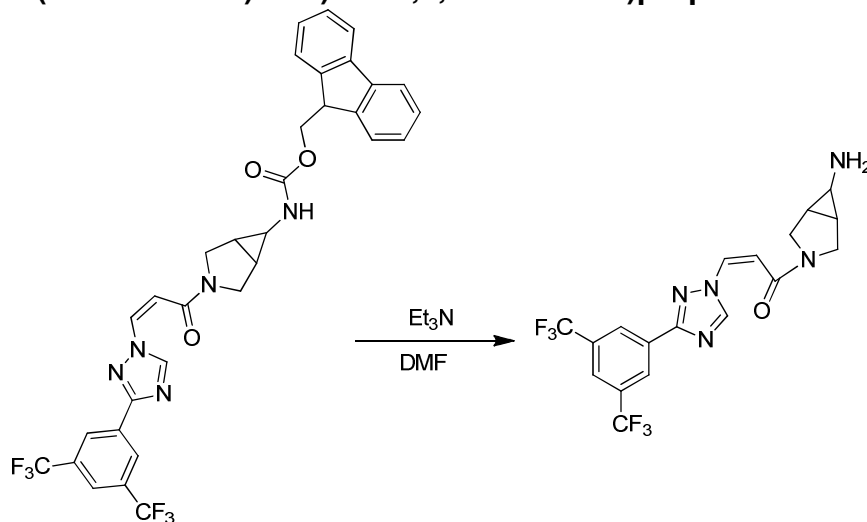


Ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (1,0 g, 1,0 equiv.) se disolvió en DCM (50 ml) y se enfrió a -60 °C en donde 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (1,09 g, 1,2 equiv.),

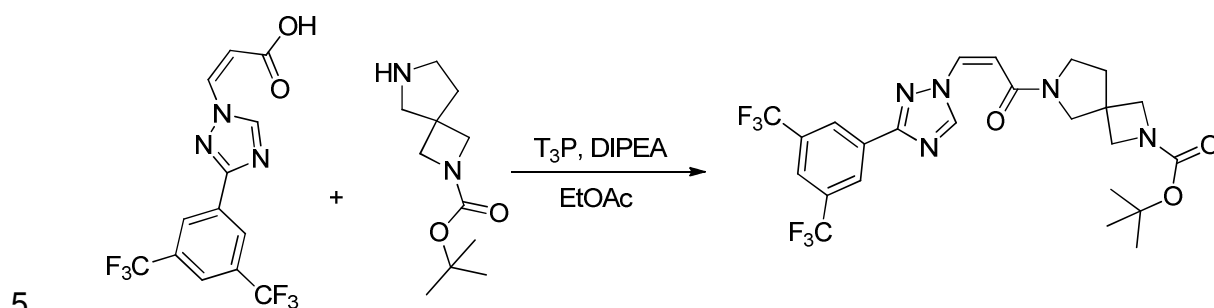
5 T3P (50 % en EtOAc) (2,02 ml, 1,2 equiv.) y DIPEA (0,95 ml, 2 equiv.) se añadió. La mezcla de reacción transparente se agitó a -60 °C durante 1 h, se enfrió con agua, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró a presión reducida (25 °C, 20 mm de Hg) para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (2 % de metanol en DCM) para producir (3-(3-(3-

10 (3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrililoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de (Z)-(9H-fluoren-9-il)metilo (1,26 g, 69 % de rendimiento).

Síntesis de (Z)-1-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona

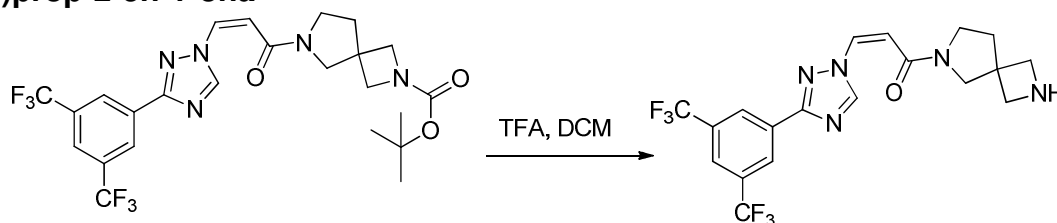


- (3-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilolil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de (Z)-(9H-fluoren-9-il)metilo (0,3 g, 1,0 equiv.) en se disolvió en DMF (0,75 ml). TEA (0,75 ml) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se enfrió con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para dar 0,2 g de el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (10 % de metanol en DCM) para obtener (Z)-1-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona (0,1 g; 50 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 9,10 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,30-7,32 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,07-6,09 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,65-3,68 (d, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,29-3,30 (d, 1H), 2,28 (s, 1H), 1,48-1,49 (m, 2H), 1,22 (s, 1H); LCMS calc. para C₁₈H₁₆F₆N₅O [M+H]⁺ 432,34, encontrado 432,19 en 2,1 min de tiempo de retención.

Ejemplo 58**Síntesis de 6-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acriloil)-2,6-diazaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de (Z)-terc-butilo**

Ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,3 g, 1 equiv.) se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se enfrió a -70 °C en donde 2,6-diazaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (0,22 g, 1,2 equiv.), T3P (50 % en EtOAc) (0,61 ml, 1,2 equiv.), seguido por DIPEA (0,6 ml, 4 equiv.) se añadieron. La mezcla de reacción transparente se agitó a -60 °C durante 1 h, se concentró a presión reducida (25 °C, 20 mm de Hg) para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (3-4 % de metanol en DCM) para producir 6-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acriloil)-2,6-diazaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de (Z)-terc-butilo (0,2 g; 43 % de rendimiento).

15

Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)prop-2-en-1-ona

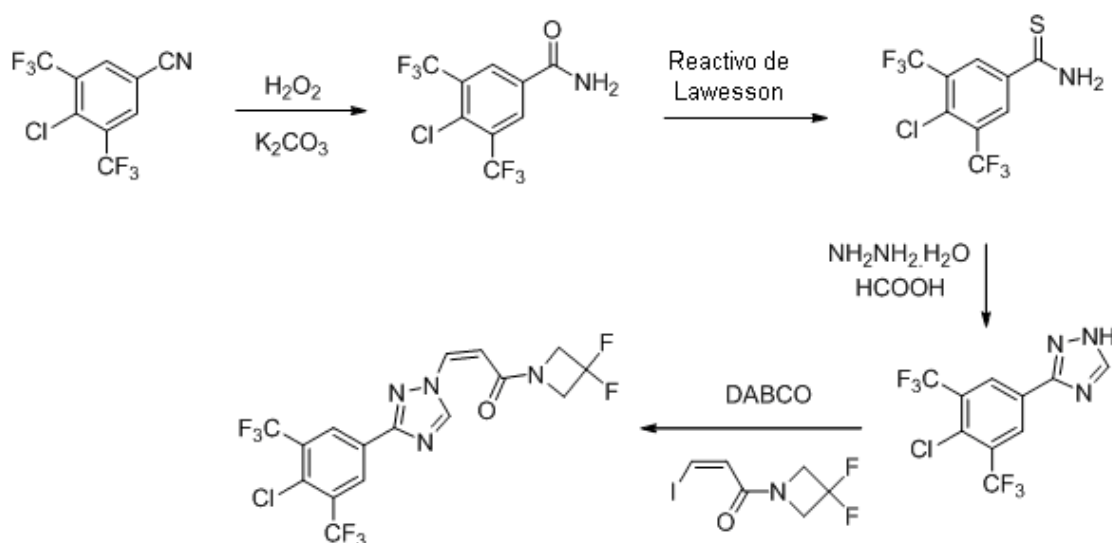
6-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acriloil)-2,6-diazaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de (Z)-terc-butilo (0,05 g) se disolvió en DCM (20 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió CF₃COOH (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se concentró a presión reducida (35 °C, 20 mmHg) para dar 2,2,2-trifluoroacetato de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)prop-2-en-1-ona (0,03 g, 95 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 9,25 (s, 1H), 8,77 (s a, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,39-7,37 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 6,15-6,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,86-3,65 (s a, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,49 (s, 2H), 0,85-1,23 (m, 2H); LCMS calc. para C₁₉H₁₈F₆N₅O [M+H]⁺ 446,36; encontrado 446,12 a un tiempo de retención 2,161 min.

20

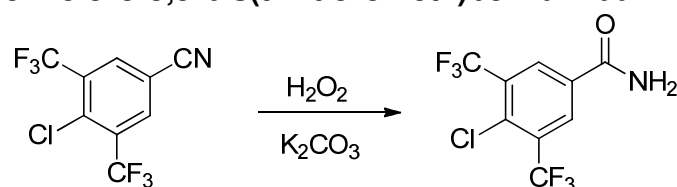
25

30

Ejemplo 59



Síntesis de 4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



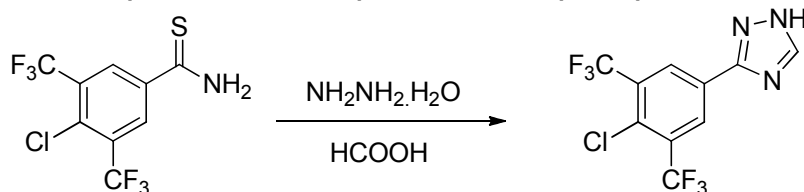
4-Cloro-3,5-bis(trifluorometil) benzonitrilo (1 g, 1,0 equiv.) se disolvió en DMSO (10 ml). K_2CO_3 (0,55 g, 1,1 equiv.) y H_2O_2 (1 ml) se añadieron a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 h, a continuación se vertió en agua helada (20 ml). El precipitado formado se recogió por filtración y se lavó con éter de petróleo para dar 1,0 g de de producto en bruto (90 % de rendimiento), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Síntesis de 4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)benzotioamida



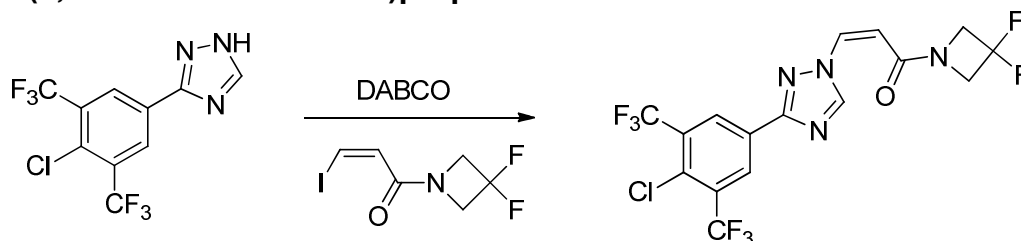
4-Cloro-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (1,2 g, 1,0 equiv.) se disolvió en tolueno (20 ml) y se añadió reactivo de Lawesson (3,32 g, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 8 h a continuación se filtró. El filtrado se vertió en agua. El compuesto se extrajo con EtOAc (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para dar 2 g de 4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)benzotioamida (95 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de 3-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol



4-Cloro-3,5-bis(trifluorometil)benzotioamida (1 g, 1,0 equiv.) se disolvió en DMF (10 ml). Hidrazina hidrato (0,32 g, 2,0 equiv.) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Ácido fórmico (3 ml) se añadió a continuación y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2-3 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico lentamente manteniendo la temperatura a 25-30 °C. El producto deseado se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para dar 1,5 g de producto en bruto, que se purificó por cromatografía (40 % de acetato de etilo en Hexano) para dar 0,150 g de 3-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol (15 % de rendimiento)

Síntesis de (Z)-3-(3-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona

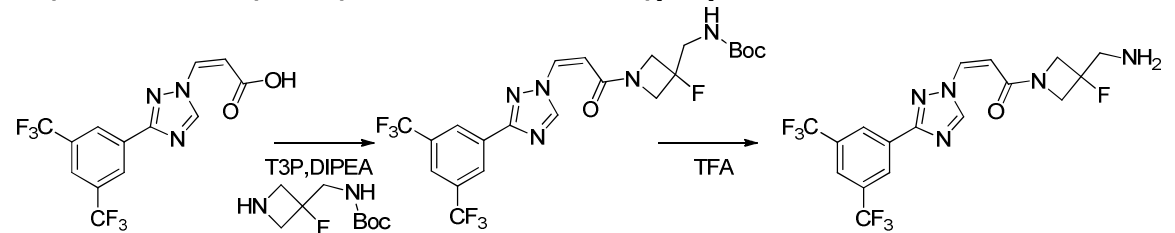


3-(4-Cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol (0,1 g, 1,0 equiv.) se disolvió en DMF (5 ml). DABCO (0,071 g, 2 equiv.) se añadió y se agitó durante 30 min. (Z)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-yodoprop-2-en-1-ona (0,095 g, 1,1 equiv.) se añadió a continuación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y después se vertió en agua helada (50 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3 X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron por evaporación rotatoria (25 °C, 20 mmHg) para dar 0,150 g de producto en bruto, que se purificó por cromatografía para obtener (Z)-3-(3-(4-cloro-3,5-

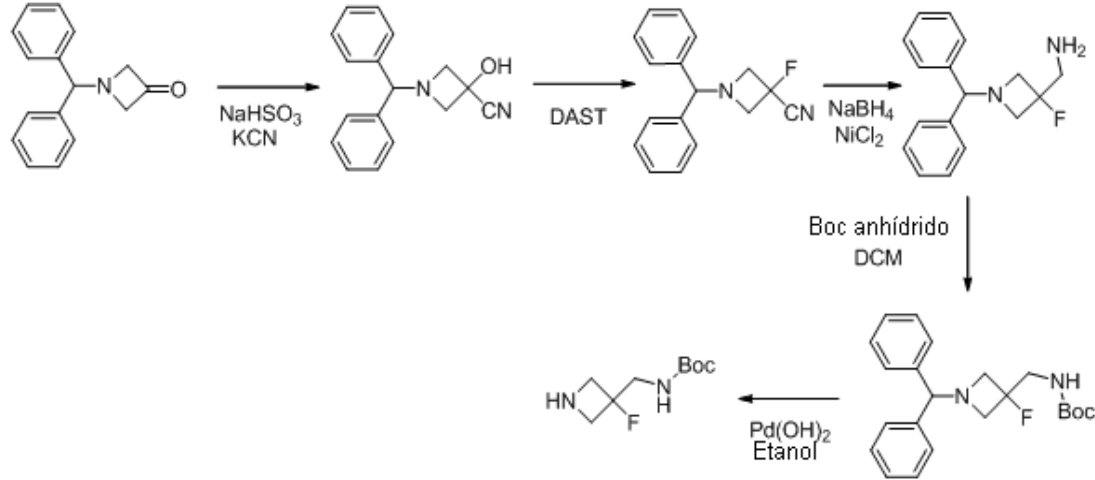
bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona (0,004 g, 3 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 9,32 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,47-7,49 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,00-5,04 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,55-4,58 (m, 2H), 4,33-4,36 (m, 2H) LCMS calc. para C₁₆H₁₀ClF₈N₄O [M+H]⁺ : 461,7, Encontrado: 461,14, en 2,99 min de tiempo de retención.

Ejemplo 60

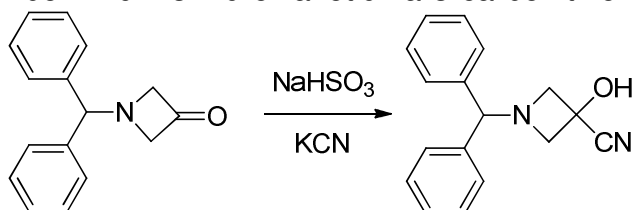
Síntesis de (Z)-1-(3-(aminometil)-3-fluoroazetidin-1-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona



10 Síntesis de *terc*-butil ((3-fluoroazetidin-3-il)metil)carbamato

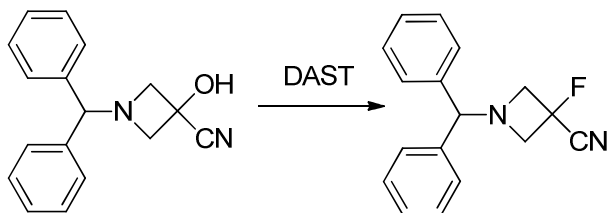


Síntesis de 1-benzhidril-3-hidroxiazetidina-3-carbonitrilo



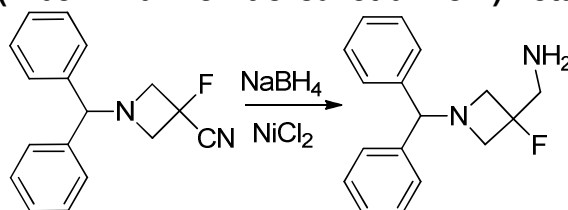
1-Benzhidrilazetidina-3-ona (50 g, 210 mmol) se disolvió en metanol (250 ml). KCN (15 g, 316 mmol) y NaHSO₃ (32,86 g, 316 mmol) se añadió a 25 °C y la
 5 mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl diluido y el producto se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener 45,0 g producto en bruto, que se purificó por cromatografía para dar 10,5 g de 1-benzhidril-3-hidroxiazetidina-3-carbonitrilo (18 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 7,5-7,2 (m, 10 H); 4,43 (s, 1H); 3,73-3,71 (d, 2H); 3,27-3,24 (t, 2H).
 10

Síntesis de 1-benzhidril-3-fluoroazetidina-3-carbonitrilo



1-Benzhidril-3-hidroxiazetidina-3-carbonitrilo (10,5 g, 39,7 mmol) se disolvió en DCM y se enfrió a -78 °C. DAST (12,80 g, 79,45 mmol) se añadió lentamente y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta en donde esta se agitó adicionalmente durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se transfirió a una solución de NaHCO₃ de 500 ml y se extrajo con (100 ml x 3) DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida para obtener 15,0 g de producto en bruto, que se purificó por cromatografía para obtener 6,0 g de 1-benzhidril-3-fluoroazetidina-3-carbonitrilo. (57,14 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 7,6-7,1 (m, 10 H); 4,46 (s, 1H); 3,9-3,6 (m, 2H); 3,5-3,2 (m, 2H).
 15
 20

Síntesis de (1-benzhidril-3-fluoroazetidín-3-il)metanamina



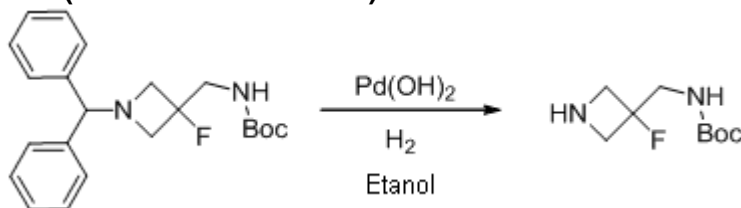
1-Benzhidril-3-fluoroazetidina-3-carbonitrilo (0,5 g, 1,88 mmol) se disolvió en metanol (25 ml). NaBH₄ (0,49 g, 13,14 mmol) y NiCl₂ (0,044 g, 0,34 mmol) se añadieron a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 14 h. Los sólidos formados se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía (0-5 % de metanol-DCM) para dar 0,15 g de (1-benzhidril-3-fluoroazetidín-3-il)metanamina (30 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 7,46-7,19 (m, 10H); 4,48 (s, 1H); 3,38-3,34 (t, 2H); 3,26-3,09 (m, 4H).

Síntesis de (1-benzhidril-3-fluoroazetidín-3-il)metilcarbamato de terc-butilo:



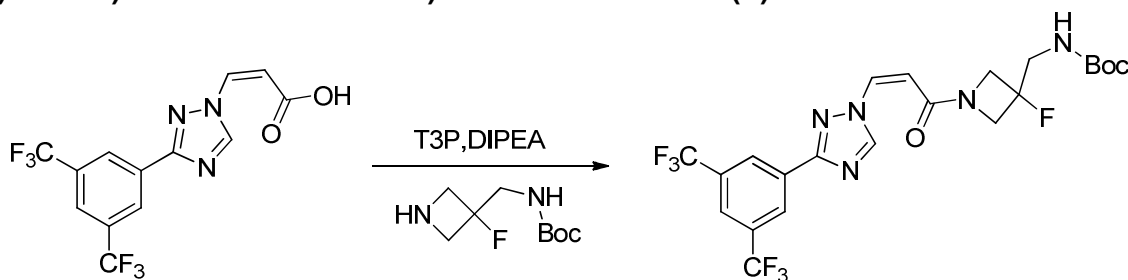
(1-Benzhidril-3-fluoroazetidín-3-il)metanamina (0,5 g, 1,85 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y Boc anhídrido (0,20 g, 0,924 mmol) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta, a esa temperatura esta se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 0,5 g de (1-benzhidril-3-fluoroazetidín-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (100 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 7,44-7,19 (m, 10H); 5,32 (s, 1H); 4,84 (s, 1H); 3,69-3,61 (m, 2H); 3,38-3,033 (m, 2H); 3,18-3,10 (m, 2H).

Síntesis de (3-fluoroazetidín-3-il)metilcarbamato de terc-butilo



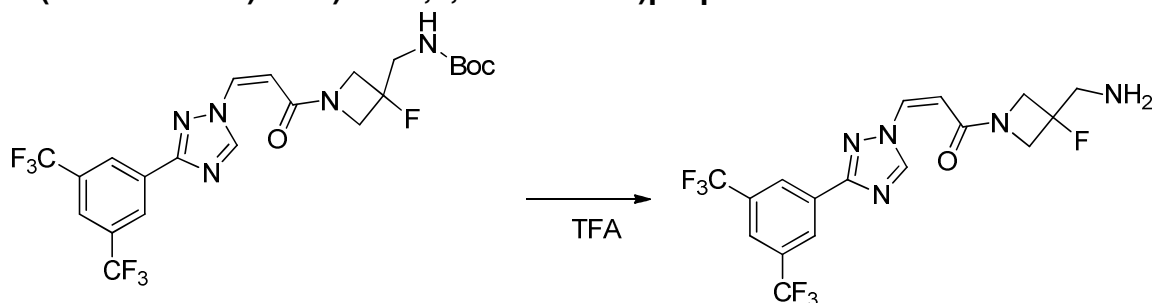
(1-benzhidril-3-fluoroazetidin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (0,6 g, 1,35 mmol) se disolvió en etanol y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,38 g, 2,7 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 14 h bajo atmósfera de H_2 . Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 0,2 g de (3-fluoroazetidin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (66 % de rendimiento).

Síntesis de (1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilóil)-3-fluoroazetidin-3-il)metilcarbamato de (Z)-terc-butilo



Ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,20 g, 0,56 mmol) se disolvió en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -60°C , a esa temperatura se añadió (3-fluoroazetidin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (0,127 g, 0,62 mmol), seguido por T₃P (50 % en EtOAc) (0,434 g, 0,67 mmol). DIPEA (0,144 g, 1,11 mmol) se introdujo a continuación lentamente. La mezcla de reacción transparente se agitó a -60°C durante 45 min adicionales. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (0-15 % de acetato de etilo - hexano) para dar 150 mg de (1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilóil)-3-fluoroazetidin-3-il)metilcarbamato de (Z)-terc-butilo (rendimiento 50 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ = 9,7 (s, 1H); 8,63 (s, 2H); 7,94 (s, 1H); 7,24-7,21 (d, J = 10,8 Hz, 1H); 5,67-5,64 (d, J = 10,8, 1H); 4,41-4,16 (m, 4H); 3,76 - 3,54 (m, 3H).

Síntesis de (Z)-1-(3-(aminometil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona

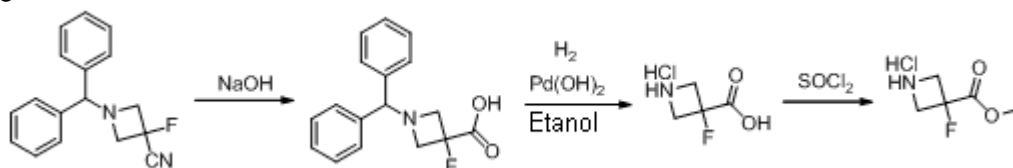


(1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilóil)-3-

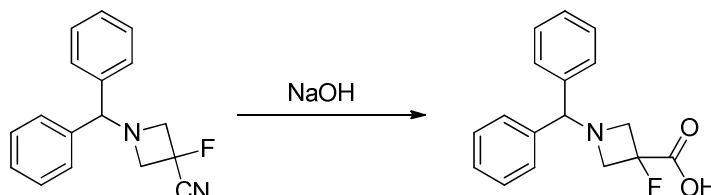
- 5 fluoroazetidín-3-il)metilcarbamato de (Z)-terc-butilo (0,15 g, 0,279 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y TFA (0,1 ml) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y se concentró a presión reducida para dar 0,5 g de producto en bruto, que se purificó por cromatografía (0-5 % de metanol en DCM) para dar 15 mg de (Z)-1-(3-(aminometil)-3-fluoroazetidín-1-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona (rendimiento 15 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 9,4 (s, 1H); 8,54 (s, 2H); 8,32 (s, 1H); 8,13 (s, 3H); 7,49-7,46 (d, *J* = 10 Hz, 1H); 6,0-5,97 (d, *J* = 10 Hz, 1H); 4,41-4,06 (m, 4H); 3,49 - 3,36 (m, 3H). LCMS calc. para C₁₇H₁₅F₇N₅O [M+H]⁺ 438,3, encontrado: 438,19 (tiempo de retención 2,298 min).

Ejemplo 61

Esquema sintético para clorhidrato de 3-fluoroazetidina-3-carboxilato de metilo



Síntesis de ácido 1-benzhidril-3-fluoroazetidina-3-carboxílico

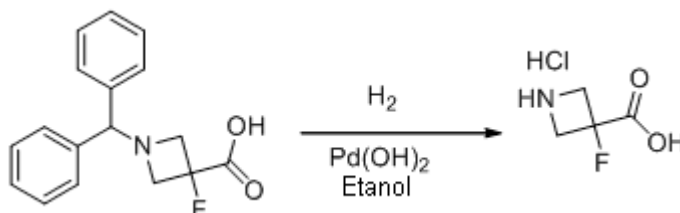


20

- 1-Benzhidril-3-fluoroazetidina-3-carbonitrilo (3,5 g, 1,0 equiv.) se disolvió en etanol, y una solución de NaOH ac. (1 N) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente, a esa temperatura, it se acidificó con HCl diluido (pH ~ 3) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener 0,5 g de ácido 1-benzhidril-3-fluoroazetidina-3-carboxílico (13 % de rendimiento). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

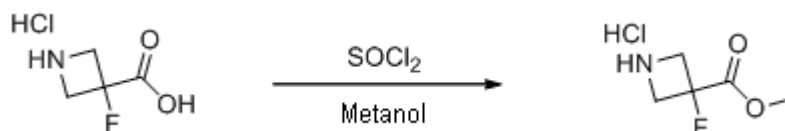
25

Síntesis de clorhidrato de ácido 3-fluoroazetidina-3-carboxílico



Ácido 1-benzhidril-3-fluoroazetidina-3-carboxílico (0,5 g, 1,0 equiv.) se disolvió en etanol. Pd(OH)₂ (0,5 g) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 150 mg de clorhidrato de ácido 3-fluoroazetidina-3-carboxílico (30 % de rendimiento). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de clorhidrato de 3-fluoroazetidina-3-carboxilato de metilo

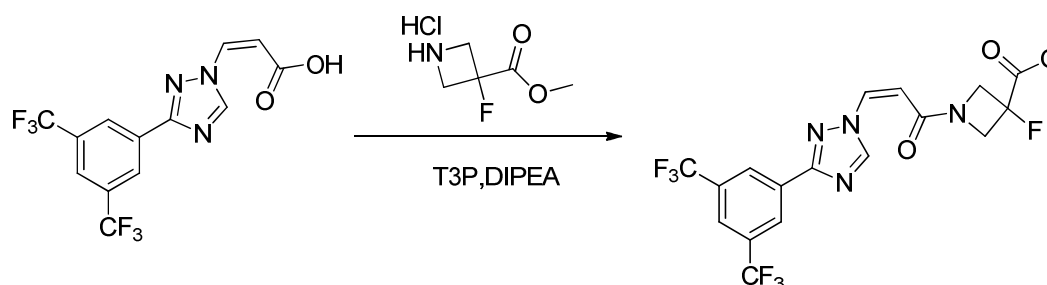


10

Clorhidrato de ácido 3-fluoroazetidina-3-carboxílico (0,10 g, 8,4 mmol) se disolvió en metanol (2 ml) y se enfrió a 5 °C. Cloruro de tionilo (0,05 g, 4,2 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante una noche y se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de 3-fluoroazetidina-3-carboxilato de metilo. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

Síntesis de 1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrililo)-3-fluoroazetidina-3-carboxilato de (Z)-metilo



20

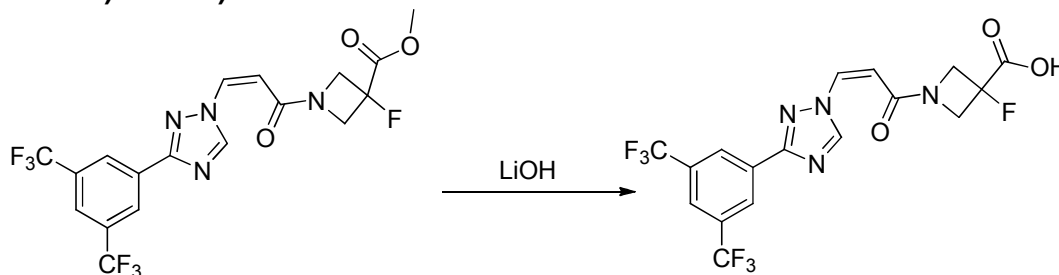
Ácido (Z)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil) fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,20 g, 1,0 equiv.) se disolvió en DCM (4 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -60 °C, a esa temperatura clorhidrato de 3-fluoroazetidina-3-carboxilato de metilo (0,09 g, 1,2 equiv.) y T3P (50 % en EtOAc) (0,427 g, 1,2 equiv.) se añadieron, seguido por DIPEA (0,146 g, 2 equiv.). La mezcla de reacción transparente se agitó a -60 °C durante 45 min y se concentró a presión reducida (25 °C, 20 mm de Hg) para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (20- 30 % de acetato de etilo en hexano) para dar 1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-

25

triazol-1-il)acrilolil)-3-fluoroazetidina-3-carboxilato de (Z)-metilo. (40 mg; 24 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,51 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,20-7,18 (d, $J = 10,8$, 1H), 5,70-5,68 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,15-3,82 (m, 4H), 3,82 (s, 3H).

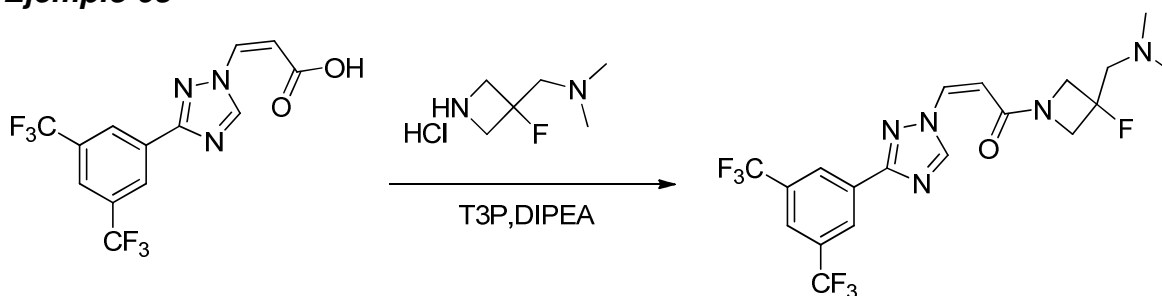
5 Ejemplo 62

Síntesis de ácido (Z)-1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilolil)-3-fluoroazetidina-3-carboxílico

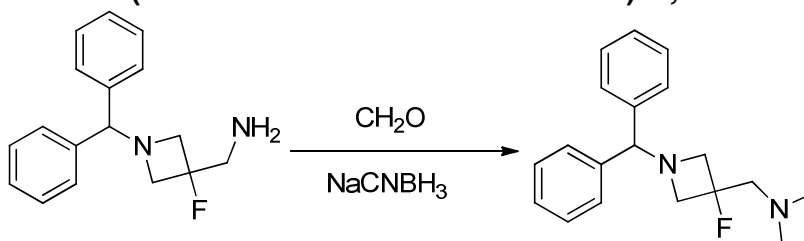


1-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilolil)-3-fluoroazetidina-3-carboxilato de (Z)-metilo (0,01 g, 1,0 equiv.) se disolvió en metanol : agua (0,2 ml, 1: 1), y LiOH (1,0 mg, 1,0 equiv.) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de agua y se acidificó con HCl diluido a pH 2-3. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron entonces con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar 0,002 g de ácido (Z)-1-(3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilolil)-3-fluoroazetidina-3-carboxílico. Rendimiento (20,83 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,45-7,42 (d, $J = 10,4$, 1H), 6,00-5,98 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,73 (m, 4H).

20 Ejemplo 63



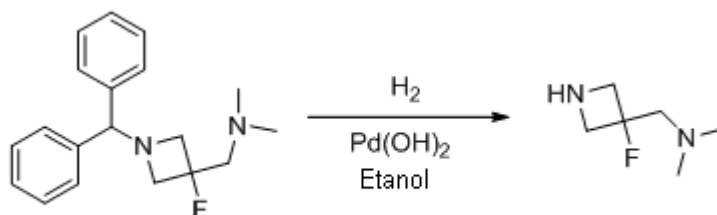
Síntesis de 1-(1-benzhidril-3-fluoroazetidina-3-il)-N,N-dimetilmetanamina



25 (1-Benzhidril-3-fluoroazetidina-3-il)metanamina (0,5 g, 1,0 equiv.) se disolvió en metanol y HCHO (0,138 g, 2,5 equiv.) y NaCNBH_3 (0,47 g, 4,0 equiv.) se

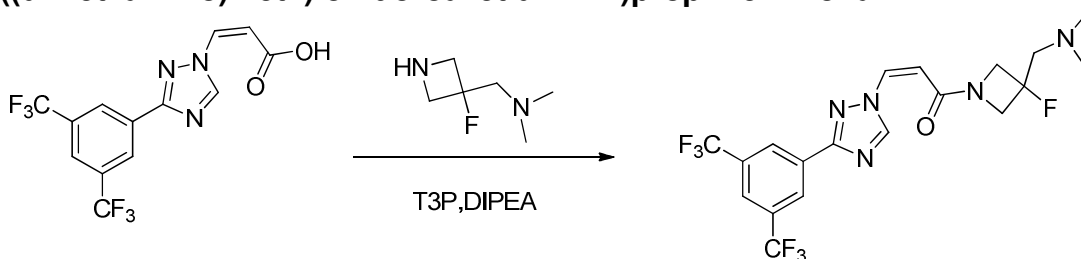
añadieron a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, a continuación se enfrió con solución de cloruro de amonio acuosa y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para dar 150 mg de 1-(1-benzhidril-3-fluoroazetidin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (100 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de 1-(3-fluoroazetidín-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina



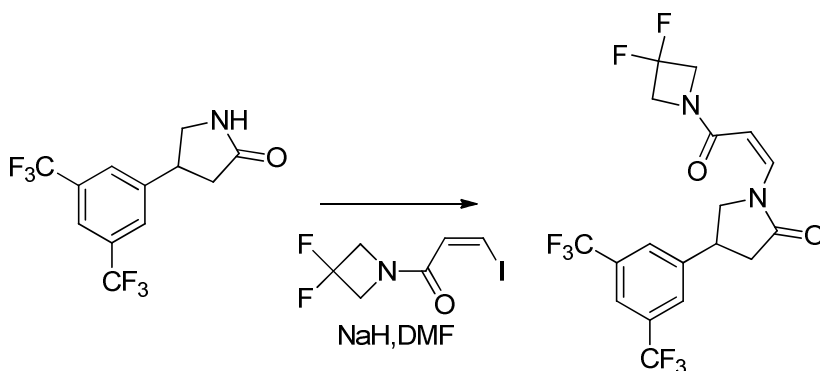
1-(1-Benzhidril-3-fluoroazetidín-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (0,6 g, 1,0 equiv.) se disolvió en etanol. Pd(OH)₂ (0,6 g) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 300 mg de 1-(3-fluoroazetidín-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (68 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-((dimetilamino)metil)-3-fluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona



Ácido (Z)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil) fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,50 g, 1,0 equiv.) se disolvió en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -60 °C, a esa temperatura 1-(3-fluoroazetidín-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (0,22 g, 1,2 equiv.) y T3P (50 % en EtOAc) (1,08 g, 1,2 equiv.) se añadieron, seguido por DIPEA (0,36 g, 2 equiv.). La mezcla de reacción transparente se agitó a -60 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida (25 °C, 20 mm de Hg) para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía para dar 12 mg de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-((dimetilamino)metil)-3-fluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (3 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,75 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,24-7,21 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,69-5,66 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,37-4,25 (m, 2H), 4,22-4,15 (m, 2H), 2,82-2,76 (d, 2H), 2,35 (s, 2,35,1H); LCMS para C₁₉H₁₉F₇N₅O [M+H]⁺ 466,4 encontrado 466,3 a un tiempo de retención 2,263 min

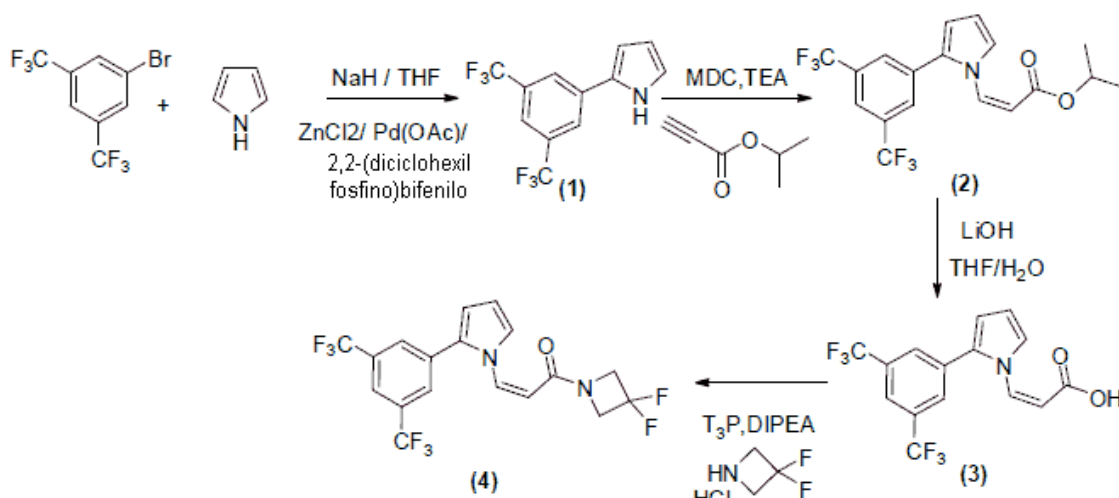
Ejemplo 64



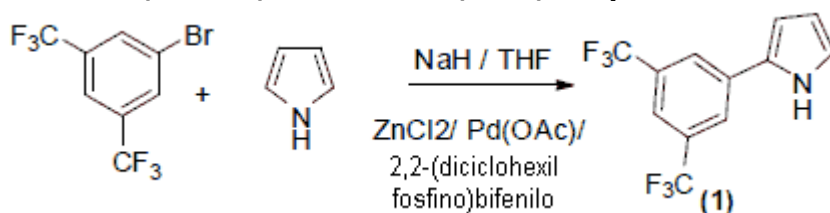
THF (5 ml) y hidruro sódico (0,08 g, 2,02 mmol) se añadieron en una atmósfera de nitrógeno a un tubo sellado de 25 ml equipado con un septo. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y 4-(3, 5-bis(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona (0,3 g, 1,01 mmol) se añadió en porciones, manteniendo a una temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h y posteriormente se enfrió a -10 °C. A esta mezcla de reacción, 3-yodoacrilato de (Z)-isopropilo (0,33 g, 1,21 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a -10 °C durante otros 30 min. La mezcla de reacción se transfirió a agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para obtener compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice 60/120, gradiente de EtOAc - hexano) y de nuevo se purificó por TLC preparativa usando 60 % de EtOAc - hexano como fase móvil para dar 0,015 g (Z)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1-(3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)pirrolidin-2-ona (rendimiento 3,3 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ,7,83 (s, 1H); 7,73 (s, 2H); 7,16-7,19 (d, J = 10,4 Hz, 1H); 5,08-5,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H); 4,43-4,51 (m, 3H); 4,30-4,36 (t, J = 12 Hz, 2H); 3,96-4,01 (m, 1H); 3,75-3,79 (m, 1H); 2,95-3,02 (m, 1H); 2,68-2,75 (m, 1H); LCMS para C₁₈H₁₅F₈N₂O₂ [M+1]⁺ 442,3 encontrado 443,14 a TA 2,932 min.

Ejemplo 65

Síntesis de (Z)-3-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona:

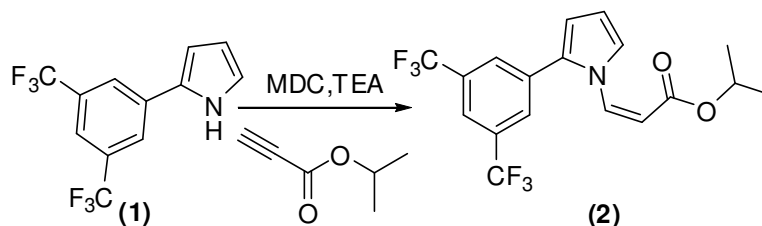


5

Síntesis de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol:

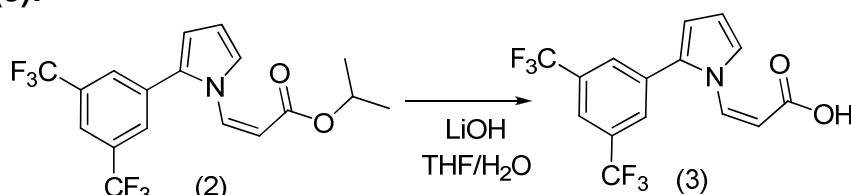
- Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se cargó con una solución de pirrol (5,15 g, 76,79 mmol) en THF (120 ml) a ta y se enfrió a 0 °C. NaH(2,21 g, 92,12 mmol) se añadió en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. A esta mezcla de reacción, ZnCl₂ (10,4 g, 77 mmol) se añadió y se agitó a 0 °C durante 1 h. 1-Bromo-3,5-bis(trifluorometil)benceno (5,0 g, 17,0 mmol) se añadió y la reacción se desgasificó apropiadamente durante 10 min y se añadieron diacetato de paladio (0,172 g, 0,76 mmol) y 2-(dicyclohexil fosfino)bifenilo (0,269 g, 0,76 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (3 x 150 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar 7 g de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol en bruto que se purificó por cromatografía para dar 0,8 g de producto puro. LCMS calc. para: C₁₂H₆F₆N [M-H]⁻ 278,18 encontrado 278,19 (tiempo de retención 3,383 min)

Síntesis de 3-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo:



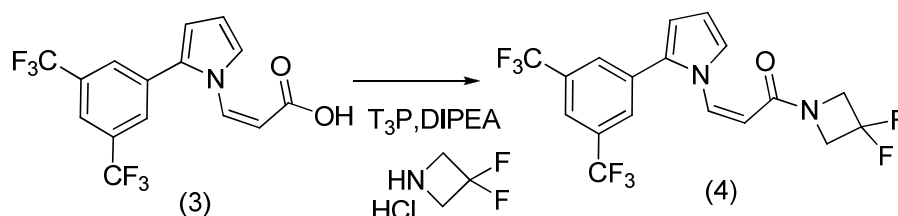
Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se cargó con una
 5 solución de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol (1) (0,7 g, 2,50 mmol) en DCM
 (14 ml) y mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. TEA (0,379 g, 3,76 mmol) y acrilato
 de isopropilo (0,421 g, 3,76 mmol) se añadieron de manera simultánea a 0 °C y se
 agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua (50 ml), se extrajo
 con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con
 10 solución de salmuera saturada (3 x 50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron,
 y se concentraron a presión reducida para dar 1,5 g de compuesto en bruto que
 se purificó por cromatografía en columna para obtener 0,150 g de 3-(2-(3,5-
 bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo (rendimiento 15 %).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 1,279-1,318 (m, 6H); 5,106 (m, 1H); 5,521-
 15 545 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 6,377 (s, 1H); 6,494 (s, 1H); 6,643-6,763 (d, *J* = 10 Hz,
 1H); 7,800-7,831 (m, 3H): LCMS calc. para: C₁₈H₁₆F₆NO₂ [M+H]⁺ 392,31
 encontrado 392,4 (tiempo de retención 3,820 min).

Síntesis de ácido (Z)-3-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-1-il)acrílico (3):



20 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se cargó con una
 solución de 3-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo
 (0,15 g, 0,383 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml) y se agitó a ta. A esta mezcla
 de reacción, LiOH.H₂O (0,027 g, 1,15 mmol) se añadió y la reacción se agitó
 25 adicionalmente durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó mediante HCl
 diluido y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se
 lavaron con solución de salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se
 filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar 0,15 g de ácido (Z)-3-(2-
 (3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-1-il)acrílico (3) (Rendimiento: 88 %) que se
 30 usó para la siguiente etapa sin purificación. LCMS calc. para: C₁₅H₁₀F₆NO₂ [M+H]⁺
 350,23 encontrado 350,39 (tiempo de retención 3,129 min).

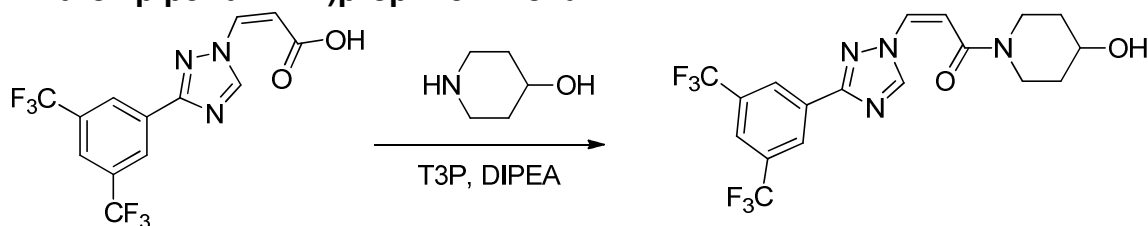
Síntesis de (Z)-3-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona:



Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se cargó con una solución de ácido (Z)-3-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-1-il)acrílico (0,15 g, 0,429 mmol) en DCM (10 ml) y se enfrió a 0 °C y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (0,052 g, 0,558 mmol) se añadió gota a gota. T3P (50 % en EtOAc) (0,163 g, 0,514 mmol) se añadió gota a gota seguido por DIPEA (0,11 g, 0,858 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 0,2 g de producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (60/120 gel de sílice, 0-3 % de acetato de etilo : n-hexano en gradiente) para dar 0,01 g de (Z)-3-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona (rendimiento 6,6 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 4,307-4,425 (m, 4H); 5,523-5,443 (d, *J* = 10 Hz, 1H); 6,387-6,404 (t, 1H); 6,500-6,509 (t, 1H); 6,765-6,790 (d, *J* = 10 Hz, 1H); 7,704-7,715 (t, 1H); 7,811-7,845 (m, 3H). LCMS calc. para: C₁₈H₁₃F₈N₂O [M+H]⁺ 435,29 encontrado 425,49 (tiempo de retención 3,292 min).

Ejemplo 66

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,20 g, 1,0 equiv.) se disolvió en DCM (10 ml). Piperidin-4-ol (0,07 g, 1,2 equiv.) se añadió y la mezcla de reacción se enfrió a -60 °C. T₃P (anhídrido propil fosfónico) (0,40 ml, 1,2 equiv.) y DIPEA (0,19 ml, 2,0 equiv.) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó
 5 durante 30 min. La mezcla de reacción a continuación se transfirió a agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (0-3 % de MeOH en DCM) para obtener 0,025 g
 10 de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Rendimiento: 10 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ,8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,08-7,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H) ,6,01-6,04 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,02-4,14 (m, 1H), 3,98-4,01 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,47-3,52 (s, 1H), 3,32-3,38 (s, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,27 (s, 1H), 0,90 (s, 1H);
 15 LCMS para la fórmula química: C₁₈H₁₇F₆N₄O₂ [M+H]⁺ 435,34 encontrado 435,24 a TA 2,408 min.

Inhibición de la Exportación Nuclear

La capacidad de los compuestos ejemplares de la invención para inhibir la exportación nuclear mediada por CRM1 se evaluó en un ensayo RevGFP. Rev es
 20 una proteína del virus de de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) y contiene una señal de exportación nuclear (SEN) en su dominio C-terminal y una señal de localización nuclear (SLN) en su dominio N-terminal. La exportación nuclear de la proteína Rev es dependiente de la ruta clásica NES/CRM1 (Neville et al. 1997). La acumulación nuclear de Rev puede observarse en células tratadas
 25 con inhibidores específicos de CRM1, tales como LMB (Kau et al. 2003).

En este ensayo, el día antes del experimento se sembraron células U2OS-RevGFP en placas negras de 384 pocillos, de fondo transparente. Los compuestos de diluyeron en serie 1:2 comenzando a partir de 40 μM en una placa distinta de 384 pocillos, en DMEM y después se transfirieron a las células. Las
 30 células se incubaron con el compuesto durante aproximadamente 1 hora antes de la fijación con formaldehído al 3,7% y los núcleos celulares se tiñeron con Hoechst 33258. Se medirá la cantidad de GFP en el núcleo de las células y se determinarán los valores de CI₅₀ de cada compuesto (Kau et al. 2003). Los compuestos de la invención se consideran activos en el ensayo de RevGFP,
 35 teniendo los compuestos más preferidos una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1 μM. Los resultados del ensayo de RevGFP aparecen en la Tabla 3.

Ensayo de Proliferación Celular

El ensayo CellTiter 96® AQueous One Solution (Promega) se usó en línea celular de mieloma múltiple MM.1S para estudiar las propiedades citotóxicas y
 40 citostáticas de los compuestos. El ensayo está basado en la escisión de la sal de

tetrazolio MTS, en presencia de un reactivo de acoplamiento de electrones PES (etosulfonato de fenazina). El compuesto de tetrazolio se biorreduce por células en un producto de formazan coloreado que es soluble en medio de cultivo tisular. Esta conversión se logra presumiblemente mediante NADPH o NADH producidas por enzimas deshidrogenasa en células metabólicamente activas. Los ensayos se realizan añadiendo una pequeña cantidad del reactivo de solución CellTiter 96® AQueous One solution directamente a los pocillos de cultivo, incubando durante 1–4 horas y entonces registrando la absorbancia a 490 nm con un lector de placas de 96 pocillos. La absorbancia revelada se correlaciona directamente con el número de células y su actividad metabólica.

Las células se sembraron a de 5×10^3 a $1,5 \times 10^4$ células (dependiendo del tipo de célula) en cada pocillo de una placa de 96 pocillos 100 μ l de medio de cultivo reciente y se dejó unir las células adherentes durante la noche. Las soluciones madre de los compuestos se diluyeron en medio de cultivo celular para obtener ocho concentraciones de cada fármaco, oscilando entre 1 nM y 30 μ M y DMSO a menos del 1% v/v se usó como control negativo. Las soluciones de fármaco resultantes se transfirieron sobre las células. Después de 72 h de tratamiento, se añadieron 20 μ l de reactivo CellTiter 96® AQueous en cada pocillo de las placas de ensayo de 96 pocillos y la placa se incubó a 37 °C durante 1–4 horas en una atmósfera de CO₂ al 5 %, humidificada. Entonces se registró la absorbancia de cada pocillo a 490 nm usando un lector de placas de 96 pocillos. En la mayoría de los casos, el ensayo se realizó por triplicado y los resultados se presentaron como la concentración inhibitoria máxima media (CI₅₀). Se representó la densidad óptica frente a la concentración de compuesto y se analizó usando ecuaciones de regresión no lineal (IDBS XLfit) y se calculó la CI₅₀ para cada compuesto.

Ensayo farmacocinético (PK) y determinación de la relación cerebro:plasma

La farmacocinética (PK) desempeña una función creciente en el descubrimiento y desarrollo de fármacos. La farmacocinética es el estudio cuantitativo del transcurso temporal de la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción de fármacos. Cuando se administra un fármaco, este se distribuye rápidamente desde su sitio de administración hacia la circulación de sangre sistémica. Una medida del alcance de la distribución de un agente terapéutico es el área bajo la curva de concentración de plasma-tiempo (AUC), calculada con respecto a la última concentración medida (AUC_t) y extrapolada al infinito (AUC_{Inf}). El AUC es por lo tanto una métrica útil para cuantificar la exposición a fármacos.

De manera general, cuanto mayor es la exposición de un agente terapéutico, mayores serán los efectos del agente. Sin embargo, una alta exposición de un agente terapéutico puede tener efectos perjudiciales sobre ciertos tejidos tales como el cerebro. Aunque la barrera hematoencefálica (BBB),

una red protectora que consiste en uniones estrechas entre células endoteliales, restringe la difusión de moléculas hidrófilas y/o grandes, los fármacos con alta AUC pueden aún penetrar en la BBB y/o líquido cefalorraquídeo. Tal penetración puede conducir a efectos secundarios indeseados. Los esfuerzos para el descubrimiento de fármacos actuales van dirigidos, en parte, a dar con un equilibrio entre maximizar la exposición a fármacos (por ejemplo, AUC), mientras que se minimiza la penetración cerebral.

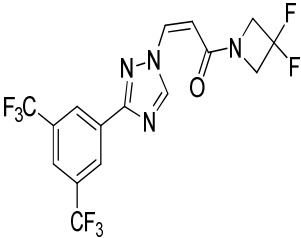
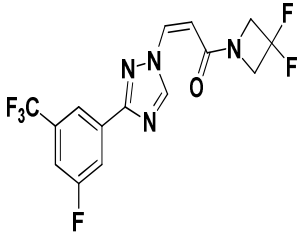
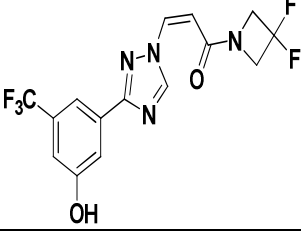
La relación de cerebro con respecto a plasma (B:P) es un método de cuantificar la distribución relativa de un agente terapéutico en tejido cerebral con respecto a en circulación y, como tal, proporciona una indicación de la penetración cerebral de un agente terapéutico dado. Una alta relación de cerebro con respecto a plasma se prefiere cuando se seleccionan como objetivo enfermedades localizadas en el sistema nervioso central (CNS), incluyendo el cerebro y el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, una menor relación de cerebro con respecto a plasma es generalmente preferible para agentes terapéuticos no del CNS para minimizar la penetración cerebral y evitar posibles efectos secundarios provocados por una acumulación indeseada de los agentes terapéuticos en el cerebro y el tejido del CNS.

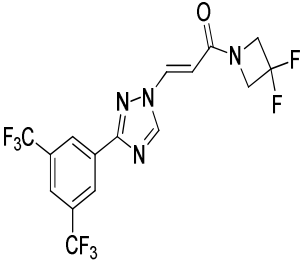
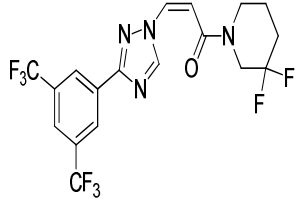
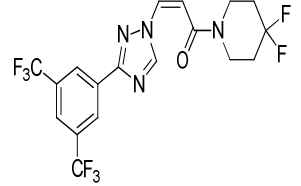
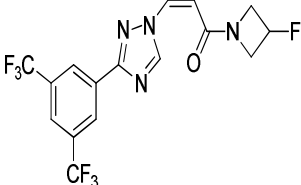
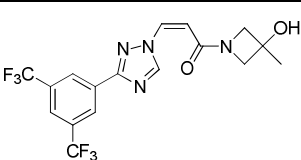
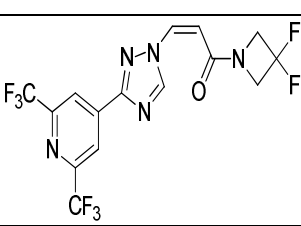
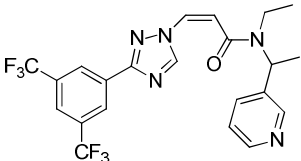
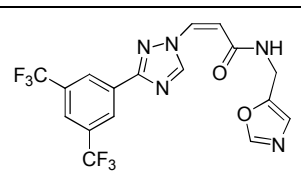
AUC. Se extrajo sangre de ratones (N = 3) para contribuir al total de 10 puntos de tiempo (pre-dosis, 5 min, 15 min, 30 min, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas y 24 horas después de la dosis). Se extrajo sangre de los ratones en una base rotativa, contribuyendo cada ratón 3 puntos de tiempo a la extracción de sangre. En los puntos de tiempo diseñados, se anestesiaron los animales con isoflurano, y se extrajeron aproximadamente 110 ml de sangre por punto de tiempo a través de punción retro-orbital en tubos de K₂EDTA (anti-coagulante) enfriados previamente. Las muestras de sangre se colocaron sobre hielo húmedo y se centrifugaron (2000g, 5 min a 4 °C) para obtener plasma en el plazo de 30 minutos de la extracción de la muestra. Todas las muestras se almacenaron congeladas a aproximadamente -80 °C hasta su análisis. Antes del análisis, las muestras se mezclaron con patrón interno (dexametasona) en acetonitrilo, se agitó con vórtex, se centrifugó y se inyectó el sobrenadante para su análisis. La concentración de compuestos en plasma se determinó usando instrumentación de ILC-MS-MS (API 4000, Triple Quadruple con ionización por electropulverización; columna de cromatografía líquida Acuity Ultra Performance C18, con MeOH y ácido fórmico como solventes orgánicos). Los valores de AUC se calcularon usando el paquete de software WinNonlin Professional 6.2, modelo farmacocinético no compartimental NCA200.

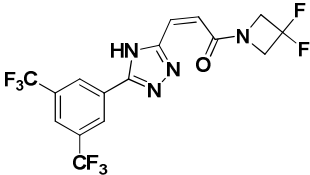
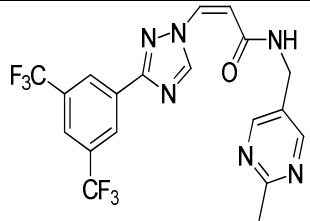
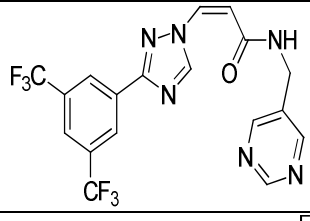
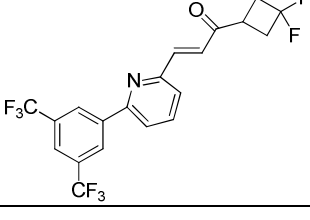
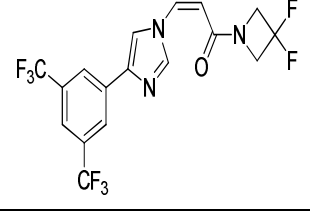
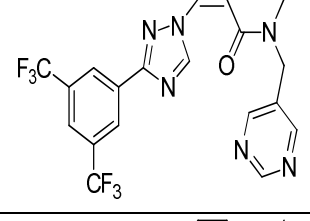
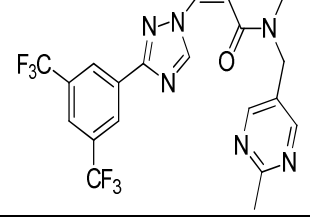
Relación de cerebro con respecto a plasma (B:P). A un grupo separado de ratones (N = 3) se administró (PO a 10 mg/kg) y luego se sacrificaron en el momento de la concentración en plasma máxima (estimado T_{max} a las 2 horas

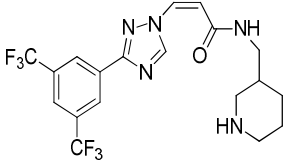
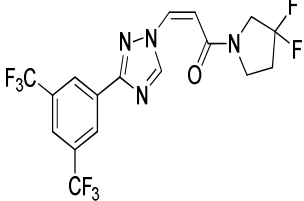
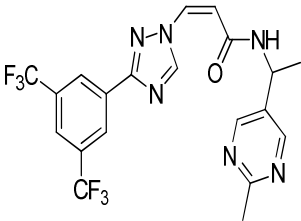
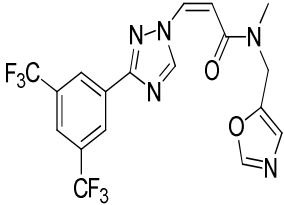
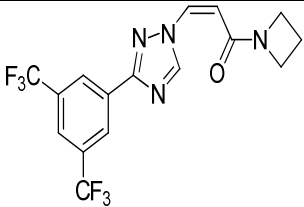
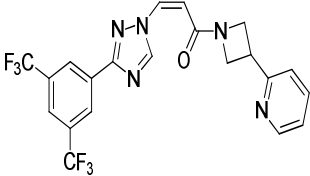
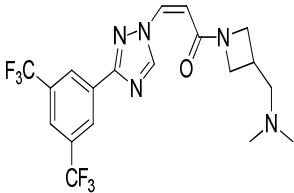
después de la dosis), momento en el que se recogieron plasma terminal y tejido cerebral. Después de la recogida, se enjuagó el tejido cerebral con solución salina fría, se secó sobre papel de filtro, se pesó y se congeló rápidamente colocando sobre hielo seco. Todas las muestras se almacenaron a aproximadamente -80 °C hasta su análisis. En el momento del análisis, se homogeneizó tejido cerebral (solución de homogeneización PBS, pH 7,4), se mezcló con patrón interno (dexametasona) en acetonitrilo, se agitó con vórtex, se centrifugó, y el sobrenadante se inyectó para el análisis de la concentración de compuesto usando metodología LC-MS-MS API 4000, Triple Quadruple con ionización por electropulverización; columna de cromatografía líquida Acuity Ultra Performance C18, con MeOH y ácido fórmico como solventes orgánicos). Las muestras de plasma se trataron con el método idéntico (excepto la etapa de homogeneización) y la concentración de compuesto en cada matriz se calculó basándose en curvas de patrón generadas. Los resultados del ensayo PK y de la determinación de la relación B:P se presentan en la Tabla 3.

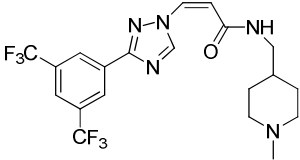
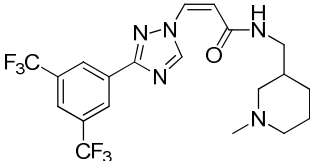
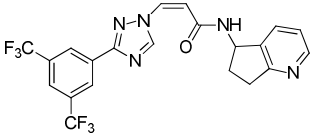
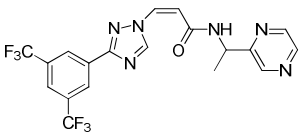
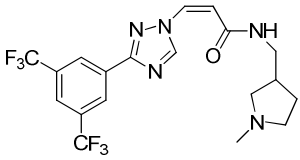
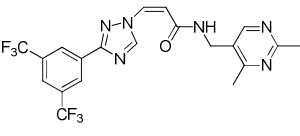
Tabla 3. Resultados de ensayo para Compuestos Ejemplares de la invención A = <1 µM; B = 1-10 µM; C = >10 µM; NE = no ensayado.

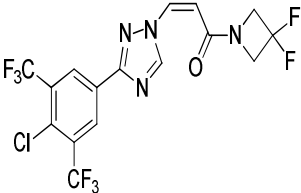
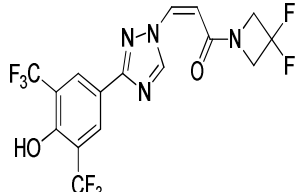
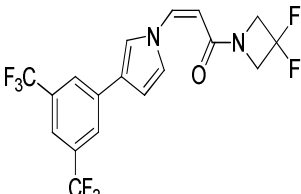
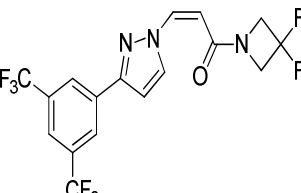
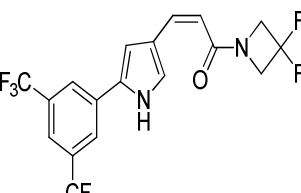
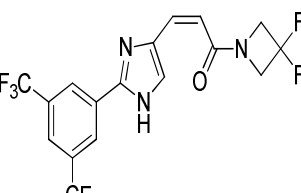
Nº de comp.	Estructura	AUC _{Inf} h*ng/ml (ratón, PO, 10mpk)	B/P	Export. de Rev [CI ₅₀]	Citotoxicidad [CE50]
1		12300	5	A	A
2		396	NT	NT	A
3		NT	NT	NT	A

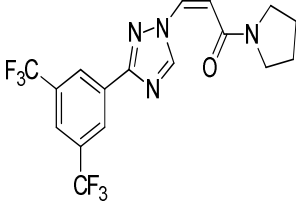
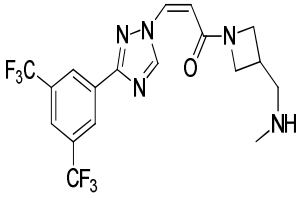
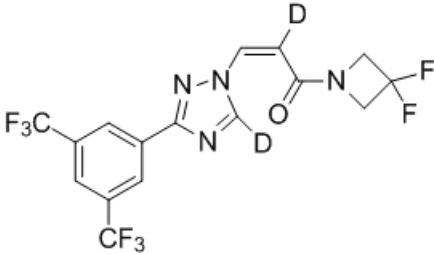
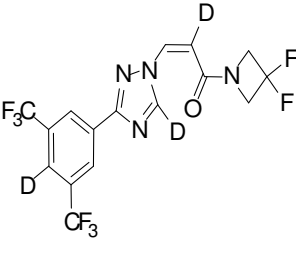
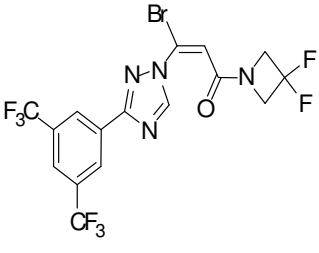
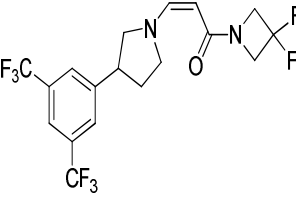
Nº de comp.	Estructura	AUC _{Inf} h*ng/ml (ratón, PO, 10mpk)	B/P	Export. de Rev [Cl ₅₀]	Citotoxicidad [CE50]
4		NT	NT	A	A
5		NT	NT	NT	B
6		NT	NT	NT	B
7		2510	NT	NT	A
8		9050^	3,16	NT	A
9		NT	NT	NT	A
10		NT	NT	NT	B
11		3080^	NT	NT	A

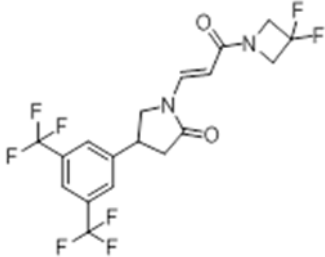
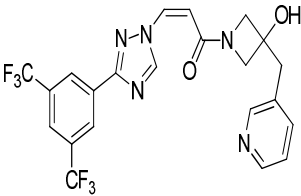
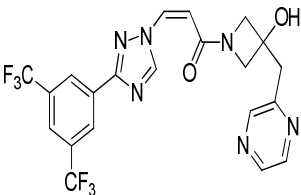
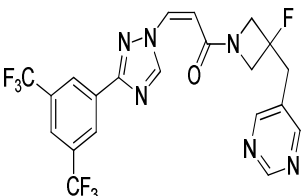
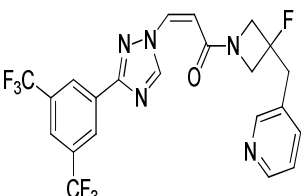
Nº de comp.	Estructura	AUC _{Inf} h*ng/ml (ratón, PO, 10mpk)	B/P	Export. de Rev [CI ₅₀]	Citotoxicidad [CE50]
12		NT	NT	NT	B
13		NT	NT	NT	B
14		NT	NT	NT	A
15		NT	NT	NT	C
16		NT	NT	NT	A
17		NT	NT	NT	B
18		NT	NT	NT	B

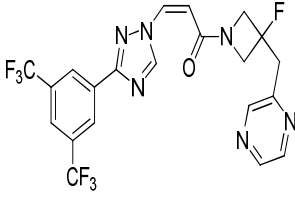
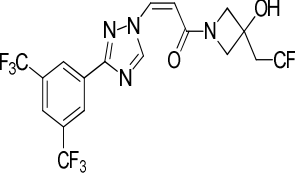
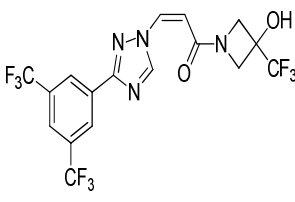
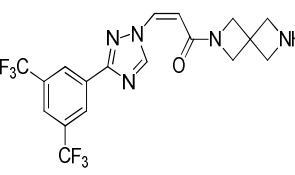
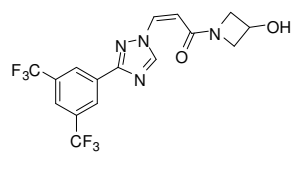
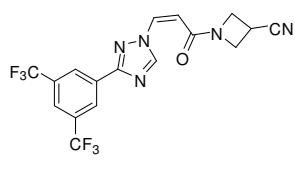
Nº de comp.	Estructura	AUC _{Inf} h*ng/ml (ratón, PO, 10mpk)	B/P	Export. de Rev [Cl ₅₀]	Citotoxicidad [CE50]
19		NT	NT	NT	B
20		NT	NT	NT	A
21		NT	NT	NT	B
22		NT	NT	NT	B
23		521	NT	NT	A
24		NT	NT	NT	A
25		2640	NT	NT	A

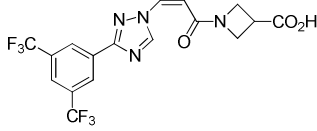
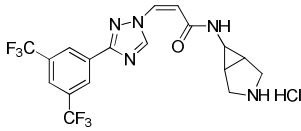
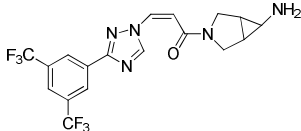
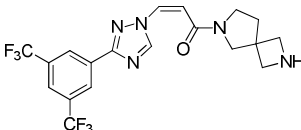
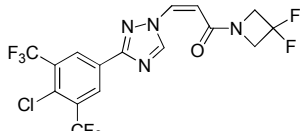
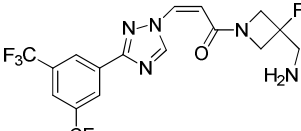
Nº de comp.	Estructura	AUC _{Inf} h*ng/ml (ratón, PO, 10mpk)	B/P	Export. de Rev [Cl ₅₀]	Citotoxicidad [CE50]
26		NT	NT	NT	A
27		NT	NT	NT	A
28		NT	NT	NT	B
29		NT	NT	NT	B
30		NT	NT	NT	A
31		NT	NT	NT	A

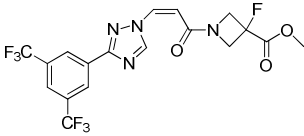
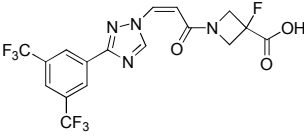
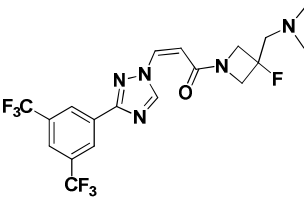
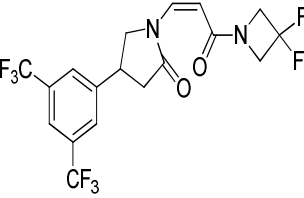
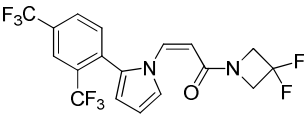
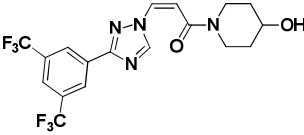
Nº de comp.	Estructura	AUC _{Inf} h*ng/ml (ratón, PO, 10mpk)	B/P	Export. de Rev [Cl ₅₀]	Citotoxicidad [CE50]
32		NT	NT	NT	A
33		NT	NT	NT	NT
34		NT	NT	NT	NT
35		NT	NT	NT	A
36		NT	NT	NT	N/T
37		NT	NT	NT	NT

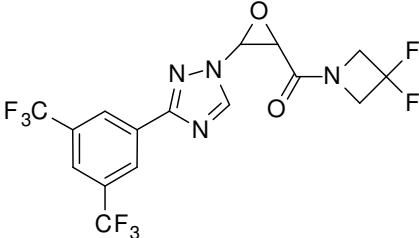
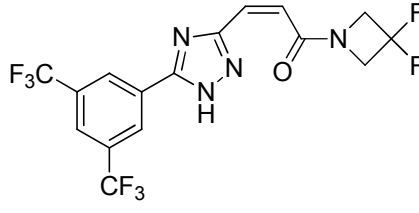
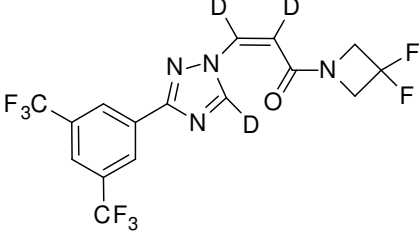
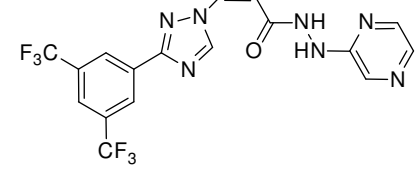
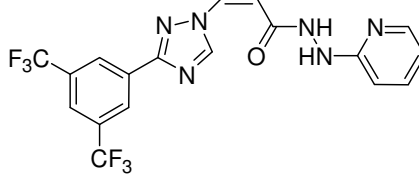
Nº de comp.	Estructura	AUC _{Inf} h*ng/ml (ratón, PO, 10mpk)	B/P	Export. de Rev [Cl ₅₀]	Citotoxicidad [CE50]
38		NT	NT	NT	NT
39		NT	NT	NT	NT
40		NT	NT	NT	A
41		NT	NT	NT	NT
42		NT	NT	NT	NT
43		NT	NT	NT	C

Nº de comp.	Estructura	AUC _{Inf} h*ng/ml (ratón, PO, 10mpk)	B/P	Export. de Rev [Cl ₅₀]	Citotoxicidad [CE50]
44		NT	NT	NT	C
45		NT	NT	NT	NT
46		NT	NT	NT	NT
47		NT	NT	NT	NT
48		NT	NT	NT	NT

Nº de comp.	Estructura	AUC _{Inf} h*ng/ml (ratón, PO, 10mpk)	B/P	Export. de Rev [CI ₅₀]	Citotoxicidad [CE50]
49		NT	NT	NT	NT
50		NT	NT	NT	NT
51		NT	NT	NT	A
52		NT	NT	NT	A
53		NT	NT	NT	A
54		NT	NT	NT	A

Nº de comp.	Estructura	AUC _{Inf} h*ng/ml (ratón, PO, 10mpk)	B/P	Export. de Rev [Cl ₅₀]	Citotoxicidad [CE50]
55		NT	NT	NT	B
56		NT	NT	A	A
57		NT	NT	NT	A
58		NT	NT	NT	A
59		NT	NT	NT	A
60		1240^	13.3	NT	A

Nº de comp.	Estructura	AUC _{Inf} h*ng/ml (ratón, PO, 10mpk)	B/P	Export. de Rev [Cl ₅₀]	Citotoxicidad [CE50]
61		NT	NT	NT	A
62		NT	NT	NT	B
63		NT	NT	NT	A
64		NT	NT	NT	C
65		NT	NT	NT	C
66		NT	NT	NT	A

Nº de comp.	Estructura	AUC _{Inf} h*ng/ml (ratón, PO, 10mpk)	B/P	Export. de Rev [CI ₅₀]	Citotoxicidad [CE50]
67					
68		NT	NT	NT	NT
69		NT	NT	NT	NT
70		10100	0,71	A	A
71		10800	1,8	A	A

^ ensayado a 5 mpk.

Inhibición de xenoinjertos de HCT-116 In Vivo

Se inocularon ratones en la pata trasera con línea celular HCT-116 y se hicieron crecer los xenoinjertos de HCT-116 hasta aproximadamente 150 mm³, momento en el que se inició el tratamiento. Los grupos de tratamiento fueron tal como sigue:

Vehículo SC;

50 mg/kg 5-FU IP, días 1-3;

25 mg/kg de Compuesto 1 compuesto QDx5 SC (baja dosis);

75 mg/kg de Compuesto 1 compuesto QDx5 SC (alta dosis).

La FIGURA 1 es una gráfica del volumen tumoral como porcentaje del volumen tumoral inicial frente al tiempo y muestra que el tratamiento con Compuesto 1 inhibía el crecimiento tumoral, y mostró efectos anti-tumorales superiores en comparación con 5-FU. Compuesto 1 compuesto se toleró adecuadamente a dosis tanto bajas como altas.

Inducción de p21, p53 y apoptosis en células HCT-116

Se incubaron células HCT-116 con 10 μ M de Compuesto 1 durante 24 horas, momento en el que las células se fijaron y se tiñeron con anticuerpos frente a p21 o p53, o la tinción de ADN, DAPI. El análisis posterior mediante inmunofluorescencia mostró que tanto p21 y p53 se concentraron en el núcleo en células tratadas con Compuesto 1, mientras que las células tratadas con vehículo sólo (DMSO) contenían sólo niveles muy bajos de p53 y p21 en citoplasma y núcleo.

Este experimento mostró que el Compuesto 1 inhibía la función de exportación nuclear de CRM1, alterando la ubicación subcelular de la proteína génica supresora tumoral p53 y el inhibidor de quinasa dependiente de ciclina, p21.

Se incubaron células HCT-116 con 10 μ M de Compuesto 1 durante 2, 4, 6, 16, o 24 horas (indicado en las FIGURAS 2A y 2B como “2+,” “4+,” *etc.*), o con 10 μ M de Compuesto 1 durante 22 horas y un 1 μ M adicional de Compuesto 1 durante otras 2 horas (indicado en las FIGURAS 2A y 2B como “22+ 2+”). Al final del periodo de incubación, se prepararon extractos de proteína totales. Además, se prepararon extractos celulares de proteína a partir de células incubadas con vehículo (DMSO) durante 2 y 24 horas (indicado en las FIGURAS 2A y 2B como “-”). Se separaron las proteínas citoplasmáticas y nucleares, se sometieron a inmunotransferencia y se hicieron reaccionar con anticuerpos frente a p53, p21, PARP de longitud completa (FL), PARP escindida y lámina B.

Las FIGURAS 2A y 2B son imágenes de inmunotransferencias de tipo Western obtenidas a partir del experimento y muestran que el Compuesto 1 induce p21 y p53 en fracciones tanto citoplasmáticas como nucleares. Se observó una inducción particularmente fuerte de p53 en la fracción nuclear de células tratadas con Compuesto 1. Además, las FIGURAS 2A y 2B muestran que el Compuesto 1 induce apoptosis en células HCT-116 después de 24 horas, como se indica mediante la disminución en PARP, un marcador de la apoptosis, y el aumento en PARP escindida. PARP escindida marca el inicio de la muerte celular después de 16 horas de incubación, lámina es un marcador para las proteínas nucleares, y actina es un control de carga.

Inducción de la ubicación nuclear de pRb y fosforilación en células HCT-116

Se incubaron células HCT-116 con 10 μ M de Compuesto 1 durante 24 horas, momento en el que las células se fijaron y tiñeron con anticuerpos frente a pRb o DAPI. El análisis posterior mediante inmunofluorescencia mostró que el
5 tratamiento con Compuesto 1 inducía la ubicación nuclear de la proteína génica supresora tumoral, pRb.

Se incubaron células HCT-116 con 10 μ M de Compuesto 1 durante 2, 4, 6, 16, o 24 horas (indicado en las FIGURAS 3A y 3B como “2+,” “4+,” etc.), o con 10 μ M de Compuesto 1 durante 22 horas y un 1 μ M adicional de Compuesto 1
10 durante otras 2 horas (indicado en las FIGURAS 3A y 3B como “22+ 2+”). Al final del periodo de incubación, se prepararon extractos de proteína totales. Además, se prepararon extractos celulares de proteína a partir de células incubadas con vehículo (DMSO) durante 2 y 24 horas (indicado en las FIGURAS 3A y 3B como “-”). Las proteínas citoplasmáticas y nucleares se separaron, se sometieron a
15 inmunotransferencia y se hicieron reaccionar con anticuerpos frente a pRB fosforilada (pRb^{phos}), pRb, actina y lámina B.

Las FIGURAS 3A y 3B son imágenes de inmunotransferencias de tipo Western obtenidas a partir del experimento y muestran mayores niveles pRb en la fracción nuclear y una pérdida de la banda superior de proteína pRb en muestras
20 tratadas con Compuesto 1 durante más de 6 horas. Las bandas superiores de pRb corresponden a la proteína inactiva, fosforilada y las bandas inferiores corresponden a la forma activa, no fosforilada de la proteína que induce la detención del ciclo celular. Las FIGURAS 3A y 3B muestran que el Compuesto 1 induce la desfosforilación de pRb tanto en fracciones citoplasmáticas como
25 nucleares.

Inducción de la ubicación nuclear de APC y I κ B en células HCT-116

Se incubaron células HCT-116 con 10 μ M de Compuesto 1 durante 24 horas, momento en el que las células se fijaron y tiñeron con anticuerpos frente a APC o I κ B, o DAPI. El análisis posterior mediante inmunofluorescencia muestra
30 que el tratamiento con Compuesto 1 inducía la ubicación nuclear de las proteínas supresoras tumorales, APC y I κ B, respectivamente, en células HCT-116. Las células tratadas con vehículo mostraron sólo mostraron ambas APC y I κ B citoplasmáticas claras (tinción de tipo anillo).

Modelo de Encefalomiелitis Autoinmune Experimental (EAE)

El modelo EAE es un modelo aceptado para el estudio de enfermedades desmielinizantes del SNC humano tales como la Esclerosis Múltiple. El modelo descrito en el presente documento usó ratones C57BL/6 o CD40^{-/-} hembra de 5-8 semanas de vida (ratones quiméricos BM de 13-16 semanas de vida). Los ratones se inmunizaron por vía subcutánea con 200 μ g de péptido GOM35-55 (péptido 35-
40 55 de glicoproteína oligodendrocítica de mielina) emulsionado en ACF (Adyuvante

Completo de Freund) complementado con 500 µg de *Mycobacterium tuberculosis* (DIFCO). Los ratones recibieron inyecciones intraperitoneales con 250 ng de toxina tosferínica (Sigma-Aldrich) en el momento de la inmunización y 48 h después para aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Después de 7 días, los ratones recibieron una inmunización de refuerzo idéntica con Gom/ACF sin toxina tosferínica. La enfermedad clínica comenzó entre 13 y 18 días después de la inmunización. La administración de Compuesto 1 empezó cuando todos los ratones presentaban una cola flácida y debilidad de las patas traseras. El diseño del estudio se describe a continuación y todas las dosificaciones se realizaron de una manera oculta.

El estudio consistió en 3 grupos: (i) tratado con vehículo; 25 mg/kg del Compuesto 1 (sonda oral, 3 días por semana - Lunes, Miércoles, Viernes). Cada grupo tenía 16-18 animales y se codificaron por color. Dos investigadores independientes registraron el peso corporal y la afección y puntuación clínica. La puntuación clínica de los ratones se realizó cuatro veces a la semana de la siguiente manera: 0, síntomas no detectables de EAE; 0,5, cola flácida en la parte distal; 1, cola flácida por completo; 1,5, cola flácida y debilidad en patas traseras; 2, parálisis de las patas traseras parcial unilateral; 2,5, parálisis de las patas traseras parcial bilateral; 3, parálisis de las patas traseras bilateral completa; 3,5, parálisis de las patas traseras completa y parálisis de las patas delanteras unilateral; 4, parálisis total de patas delanteras y traseras (una puntuación > 4 significa que deben sacrificarse); 5, muerte. Durante el transcurso del experimento, se proporcionó la suplementación de alimento blanda y comestible tal como gelatina y Nutrical.

La FIGURA 4A es una gráfica de puntuación de EAE en función del tiempo y muestra que la administración de Compuesto 1 en el régimen descrito anteriormente reducía la puntuación clínica de una manera estadísticamente significativa tanto para los grupos de 25 mg/kg (baja dosis) y 75 mg/kg (alta dosis). La FIGURA 4B es una gráfica de peso corporal en función del tiempo y muestra que la administración de Compuesto 1 en el régimen descrito anteriormente no afectaba drásticamente al peso corporal.

En el día 26, se sacrificó un subconjunto de ratones y se sometieron células inmunitarias a clasificación celular activada por fluorescencia (FACS) usando métodos convencionales. La FIGURA 5 muestra los resultados del experimento FACS, lo que indicaba una disminución moderada en el número de esplenocitos y células CD8 circulantes asociadas con la alta dosis de Compuesto 1.

El Compuesto 1 y el Ejemplo 1 se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren al Compuesto 1 de la Tabla 2 que tiene el nombre químico (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona.

Bibliografía

1. Cronshaw JM y Matunis MJ. 2004. The nuclear pore complex: disease associations and functional correlations *TRENDS Endocrin Metab.* 15:34-39
2. Falini B et al. 2006. Both carboxy-terminus NES motif and mutated
5 tryptophan(s) are crucial for aberrant nuclear export of nucleophosmin leukemic mutants in NPMc+ AML *Blood.* 107:4514-4523
3. Cai X y Liu X. 2008. Inhibition of Thr-55 phosphorylation restores p53 nuclear localization and sensitizes cancer cells to DNA damage. *PNAS.* 105:16958-16963.
- 10 4. Daelemans D, Afonina E, Nilsson J 2002 A synthetic HIV-1 Rev inhibitor interfering with the CRM1-mediated nuclear export. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(22):14440-5.98052-2517
5. Davis JR et al. 2007. Controlling protein compartmentalization to overcome disease *Pharmaceut Res.* 24:17-27
- 15 6. Freundt E, Yu L, Park E, et al 2009 Molecular determinants for subcellular localization of the severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame 3b protein. *J Virol* 83(13):6631-40
7. Ghildyal R, Ho A, Dias M, et al 2009 The respiratory syncytial virus matrix protein possesses a Crm1-mediated nuclear export mechanism. *J Virol*
20 83(11):5353-62
8. Ghosh CC et al 2008 Analysis of nucleocytoplasmic shuttling of NF kappa B proteins in human leukocytes. *Methods Mol Biol.* 457:279-92.
9. Gupta N et al 2008 Retinal tau pathology in human glaucomas *Can J Ophthalmol.* 2008 Feb;43(1):53-60
- 25 10. Hoshino L et al. 2008. Combined effects of p53 gene therapy and leptomycin B in human esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology.* 75:113-119.
11. Lain S et al. 1999a An inhibitor of nuclear export activates the p53 response and induces the localization of HDM2 and p53 to U1A-positive nuclear bodies associated with the PODs *Exp Cell Res.* 248:457-472.
- 30 12. Lain S et al. 1999b. Accumulating active p53 in the nucleus by inhibition of nuclear export: a novel strategy to promote the p53 tumor suppressor function *Exp Cell Res.* 253:315.
13. Muller PA et al. 2009 Nuclear-cytosolic transport of COMMD1 regulates NF-kappaB and HIF-1 activity. *Traffic* on-line publication
- 35 14. Mutka S 2007 Nuclear Export Inhibitors (NEIs) as novel cancer therapies AACR Annual Meeting. Poster 5609.
15. Mutka S, Yang W, Dong S, et al. 2009. Identification of nuclear export inhibitors with potent anticancer activity in vivo. *Cancer Res.* 69: 510-7.
- 40 16. Nakahara J et al. 2009. Abnormal expression of TIP30 and arrested nucleocytoplasmic transport within oligodendrocyte precursor cells in multiple

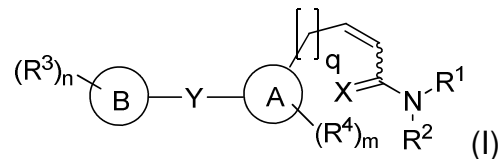
- sclerosis J Clin Invest. 119:169-181
17. Noske A et al. 2008. Expression of the nuclear export protein chromosomal region maintenance/exportin 1/Xpo1 is a prognostic factor in human ovarian cancer
 - 5 18. Cancer. 112:1733-1743
 19. Pollard V & Malim M. 1998 The HIV-1 Rev protein 52:491-532.
 20. Rawlinson S, Pryor M, Wright P, Jans D 2009 CRM1-mediated nuclear export of dengue virus RNA polymerase NS5 modulates interleukin-8 induction and virus production J Biol Chem 284(23):15589-97
 - 10 21. Sanchez V, Mahr J, Orazio N, et al 2007 Nuclear export of the human cytomegalovirus tegument protein pp65 requires cyclin-dependent kinase activity and the Crm1 exporter J Virol 81(21):11730-6.
 22. Sorokin AV et al. 2007. Nucleocytoplasmic transport of proteins Biochemistry. 72:1439-1457.
 - 15 23. Terry LJ et al. 2007. Crossing the nuclear envelope: hierarchical regulation of nucleocytoplasmic transport Science. 318:1412-1416
 24. Van der Watt PJ et al. 2008. The Karyopherin proteins, Crm1 and Karyopherin beta1, are overexpressed in cervical cancer and are critical for cancer cell survival and proliferation Int J Canc. 124:1829-1840
 - 20 25. Walsh MD et al. 2008 Exportin 1 inhibition attenuates nuclear factor-kappaB-dependent gene expression. Shock 29:160-166
 26. Williams P, Verhagen J, Elliott G 2008 Characterization of a CRM1-dependent nuclear export signal in the C terminus of herpes simplex virus type 1 tegument protein UL47 J Virol 82(21):10946-52.
 - 25 27. Yang W 2007 Anti-tumor activity of novel nuclear export inhibitors (NEIs) in multiple murine leukemia models AACR Annual Meeting. Poster 5597.
 28. Yao Y et al. 2009. The expression of CRM1 is associated with prognosis in human osteosarcoma Oncol Rep. 21:229-35.
 29. Zimmerman TL et al 2006 Nuclear export of retinoid X receptor alpha in response to interleukin-1beta-mediated cell signaling: roles for JNK and SER260 J Biol Chem 281:15434-15440
 - 30

Las enseñanzas relevantes de todas las patentes, solicitudes publicadas y referencias citadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad.

- 35 Aunque la presente invención se ha mostrado de manera particular y se ha descrito con referencias a las realizaciones de ejemplo de la misma, los expertos en la materia entenderán que pueden realizarse diversos cambios en la forma y los detalles en la misma sin apartarse del alcance de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



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

el anillo A es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

el anillo B es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

X se selecciona entre O, S, N-CN, y NR;

R es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, fenilo, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

Y es un enlace covalente o un grupo de hidrocarburo C₁₋₄ bivalente opcionalmente sustituida, en la que una unidad de metileno de Y está opcionalmente reemplazada por -O-, -S-, -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -N(R⁶)C(O)O-, -OC(O)N(R⁶)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁶)-, -N(R⁶)S(O)₂-, -OC(O)- o -C(O)O-;

cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, un anillo carbocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados

- independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o:
- 5 R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 4-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en los que el anillo formado por los mismos está sustituido con –
- 10 $(R^5)_p$;
- cada uno de n, m y p es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;
- q es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;
- cada uno de R^3 , R^4 , y R^5 es independientemente halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, -L-
- 15 R^6 , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , un anillo carbocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y
- 20 azufre, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o:
- 25 dos grupos R^3 en el Anillo B se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o:
- dos grupos R^4 en el Anillo A se toman junto con sus átomos intermedios para
- 30 formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o:
- dos grupos R^5 en el anillo formado por R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo condensado, saturado o parcialmente
- 35 insaturado de 4-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
- L es un enlace covalente o un grupo de hidrocarburo bivalente C_{1-6} opcionalmente sustituida, en la que una o dos unidades de metileno de L están opcional e independientemente reemplazadas por
- 40 $-\text{Cy}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$,

$-N(R^6)C(O)-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^6)-$,
 $-N(R^6)S(O)_2-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)O-$;

$-Cy-$ es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo cicloalquilenileno saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo heterocicloalquilenileno saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que
 5 tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, fenileno, un heteroarileno monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un arileno bicíclico de 8-10 miembros o un heteroarileno bicíclico
 10 de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

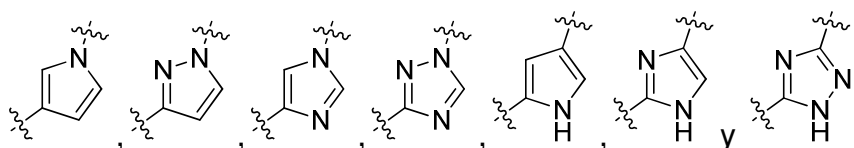
cada R^6 es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo arilo bicíclico saturado,
 15 parcialmente insaturado o carbocíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo
 20 heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o:

dos R^6 en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre
 25 nitrógeno, oxígeno y azufre,

siempre que el compuesto no sea (Z)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-ciclopentilacrilamida, (Z)-1-(azetidin-1-il)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona, (Z)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona, (Z)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(3-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona, (Z)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(3-(3-isopropoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona, (Z)-3-(5-(3-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-fenilacrilamida, (Z)-3-(5-(3-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metil-N-fenilacrilamida, (4-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamido)fenil)carbamato de (E)-terc-butilo, (E)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)acrilamida, (E)-N-(3-clorofenil)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida, (E)-N-(4-aminofenil)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida, (Z)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-isopropil-N-metilacrilamida, (Z)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-fluoro-N-isopropilacrilamida, (Z)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida, (E)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-fenilacrilamida, (E)-3-(3-

(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-metil-N-fenilacrilamida, (E)-3-(3-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida o (Z)-3-(3-(3-isopropoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida.

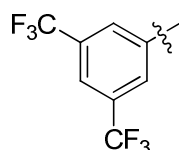
- 5 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el Anillo A es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.
- 10 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el Anillo A se selecciona entre pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el Anillo A es
- 15 triazolilo.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el Anillo A es pirrolilo.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el Anillo A es
- 20 pirazolilo.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el Anillo A es imidazolilo.
- 25 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el Anillo A se selecciona entre:



- 30 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el Anillo A es un anillo heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1-4 átomos de nitrógeno.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el Anillo A se
- 35 selecciona entre piridinilo, pirazinilo, piridizinilo, pirimidinilo, triazinilo y tetrazinilo.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el Anillo A es piridinilo.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el Anillo B es fenilo.

- 5 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el anillo B está sustituido y está representado por la siguiente fórmula estructural:

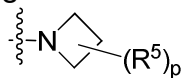


14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que X es O.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que Y es un enlace covalente.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 4-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios se representa por la siguiente fórmula estructural:



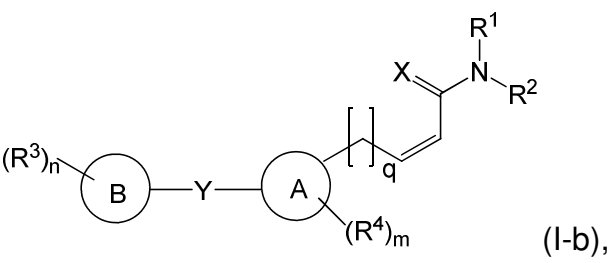
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que p es 2.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que R^5 es $-F$.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros formado por R^1 , R^2 y sus átomos intermedios se representa por la siguiente fórmula estructural:



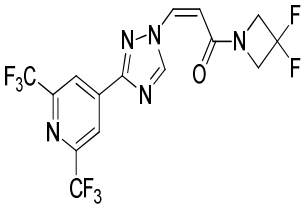
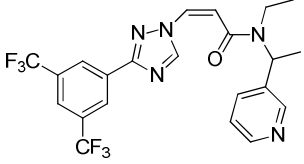
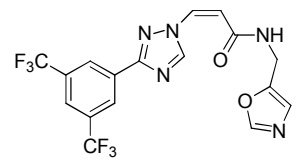
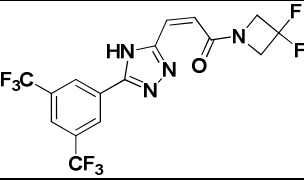
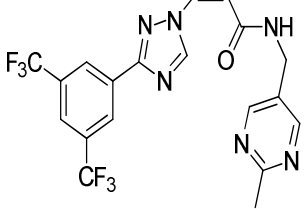
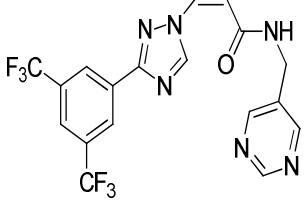
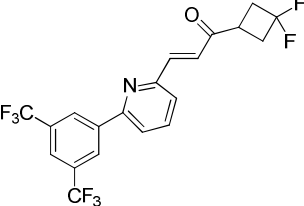
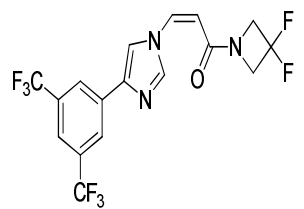
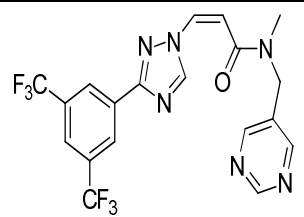
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, estando el compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

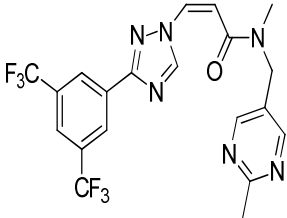
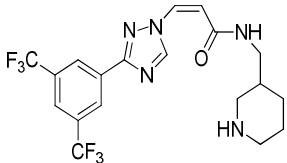
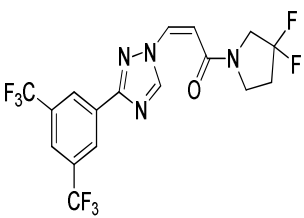
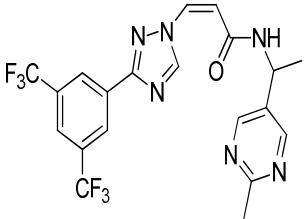
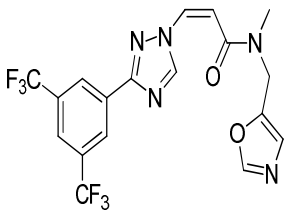
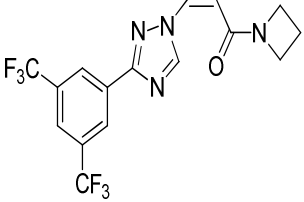
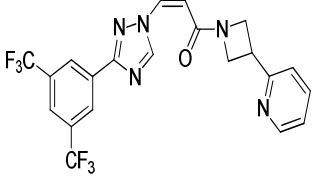
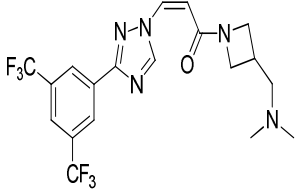


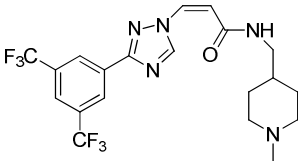
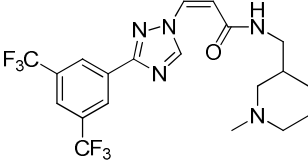
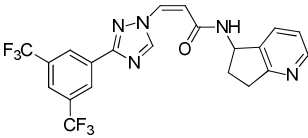
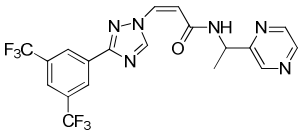
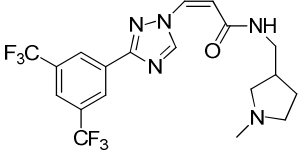
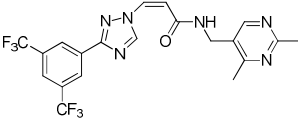
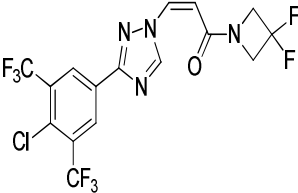
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

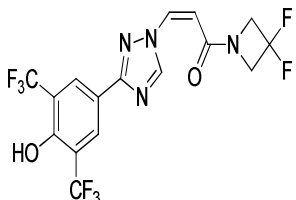
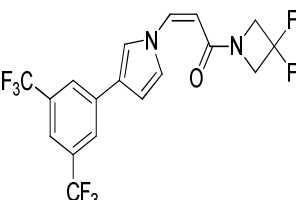
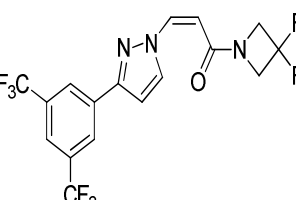
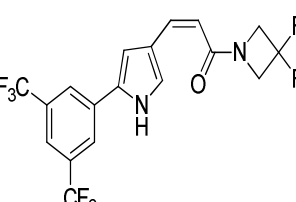
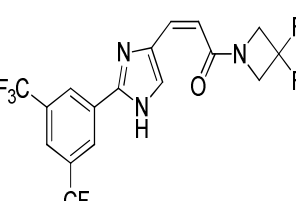
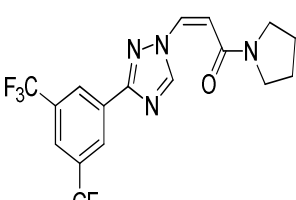
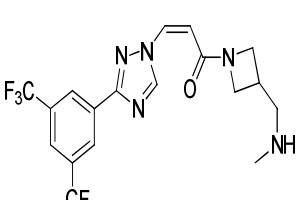
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, estando el compuesto representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

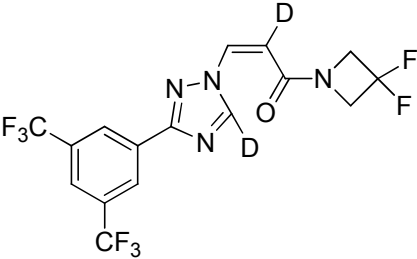
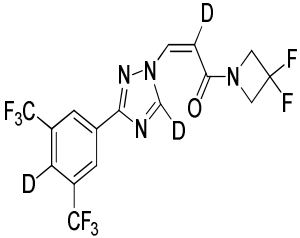
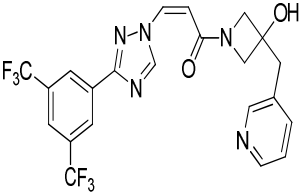
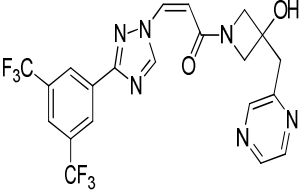
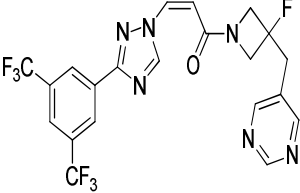
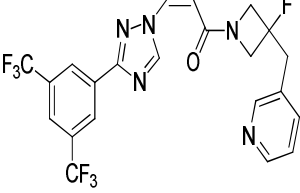
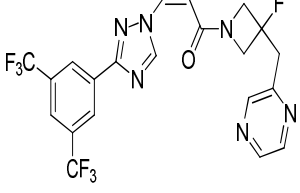
Compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

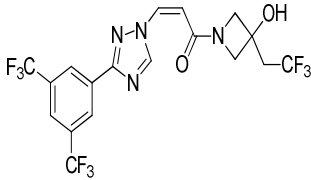
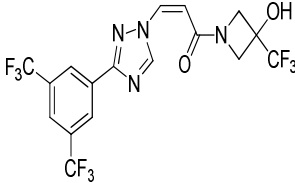
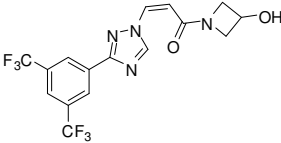
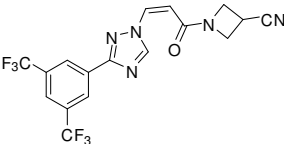
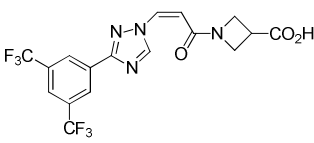
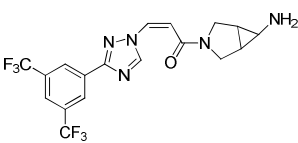
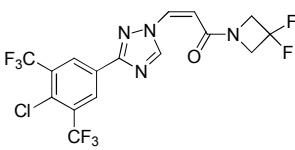
Compuesto	Estructura
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

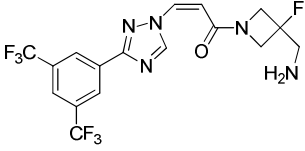
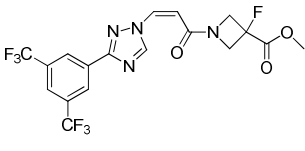
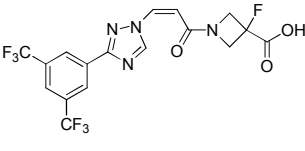
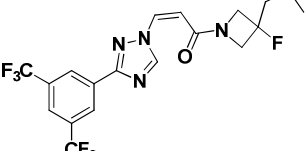
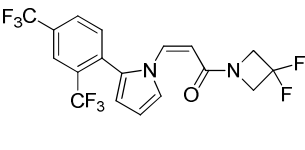
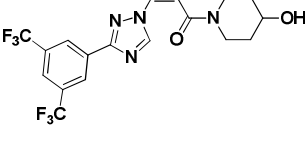
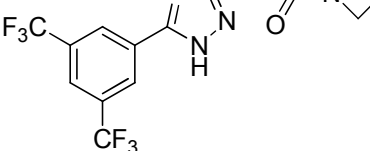
Compuesto	Estructura
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

Compuesto	Estructura
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

Compuesto	Estructura
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

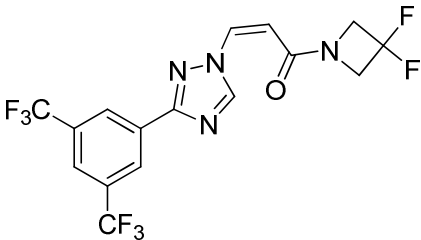
Compuesto	Estructura
40	
41	
45	
46	
47	
48	
49	

Compuesto	Estructura
50	
51	
53	
54	
55	
57	
59	

Compuesto	Estructura
60	
61	
62	
63	
65	
66	
68	 0

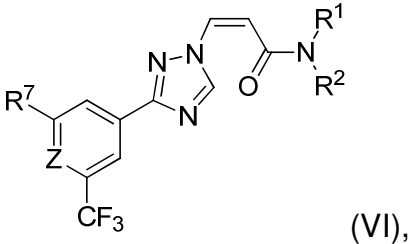
Compuesto	Estructura
69	

23. El compuesto de la reivindicación 1, estando el compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Un compuesto representado por la fórmula estructural (VI):



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

Z se selecciona entre N, CH y C(Cl);

10 R¹ es hidrógeno; y

R² se selecciona entre -CH₂-oxazol-5-ilo, -CH₂-pirimidin-5-ilo,

-CH₂-(1-metilpirrolidin-3-ilo), o

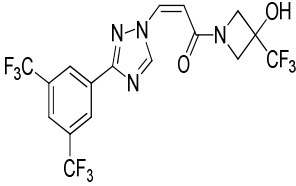
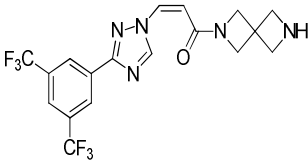
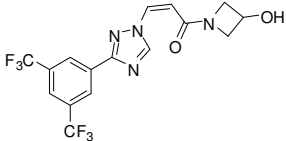
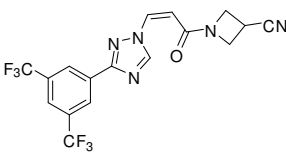
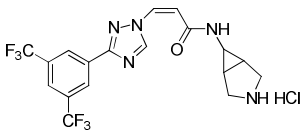
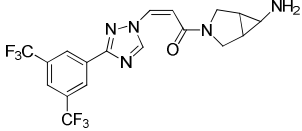
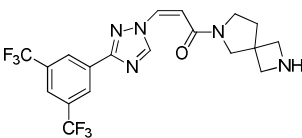
R¹ y R² se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos

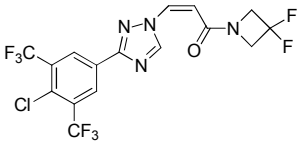
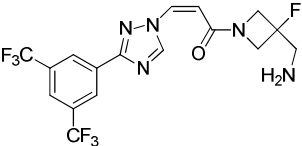
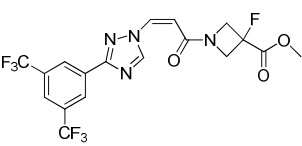
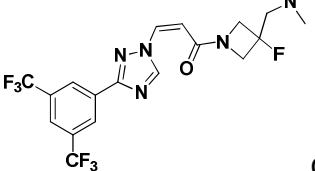
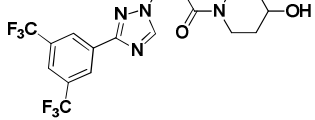
para formar , , 4-hidroxipiperidin-1-

15 ilo, pirrolidini-1-ilo, o azetidini-1-ilo, estando el pirrolidini-1-ilo y azetidini-1-ilo cada uno opcional e independientemente sustituidos en la posición 3 con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, -CF₃, -CH₃, -OH, piridin-2-ilo, -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-NH-CH₃, -CH₂-NH₂, -CN, -C(O)-O-CH₃; y

20 R⁷ se selecciona entre flúor, -OH y -CF₃.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, estando el compuesto representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Compuesto	Estructura
51	
52	
53	
54	
56	
57	
58	

Compuesto	Estructura
59	
60	
61	
63	 O
66	 .

26. Una composición que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

27. Un método para modular CRM1, comprendiendo el método poner en contacto CRM1 con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-25 o la composición de la reivindicación 26.

10

28. Un método para tratar, modular y/o prevenir un trastorno asociado con CRM1, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera

de las reivindicaciones 1-25 o la composición de la reivindicación 26.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, en el que dicho trastorno se selecciona entre cáncer, trastornos neoplásicos, enfermedades inflamatorias, 5 trastornos de crecimiento tisular anormal, fibrosis, trastornos renales e infecciones virales.

30. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento 10 de un trastorno asociado con la actividad de CRM1 en un sujeto que lo necesita.

31. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado con 15 actividad de CRM1.

FIG. 1

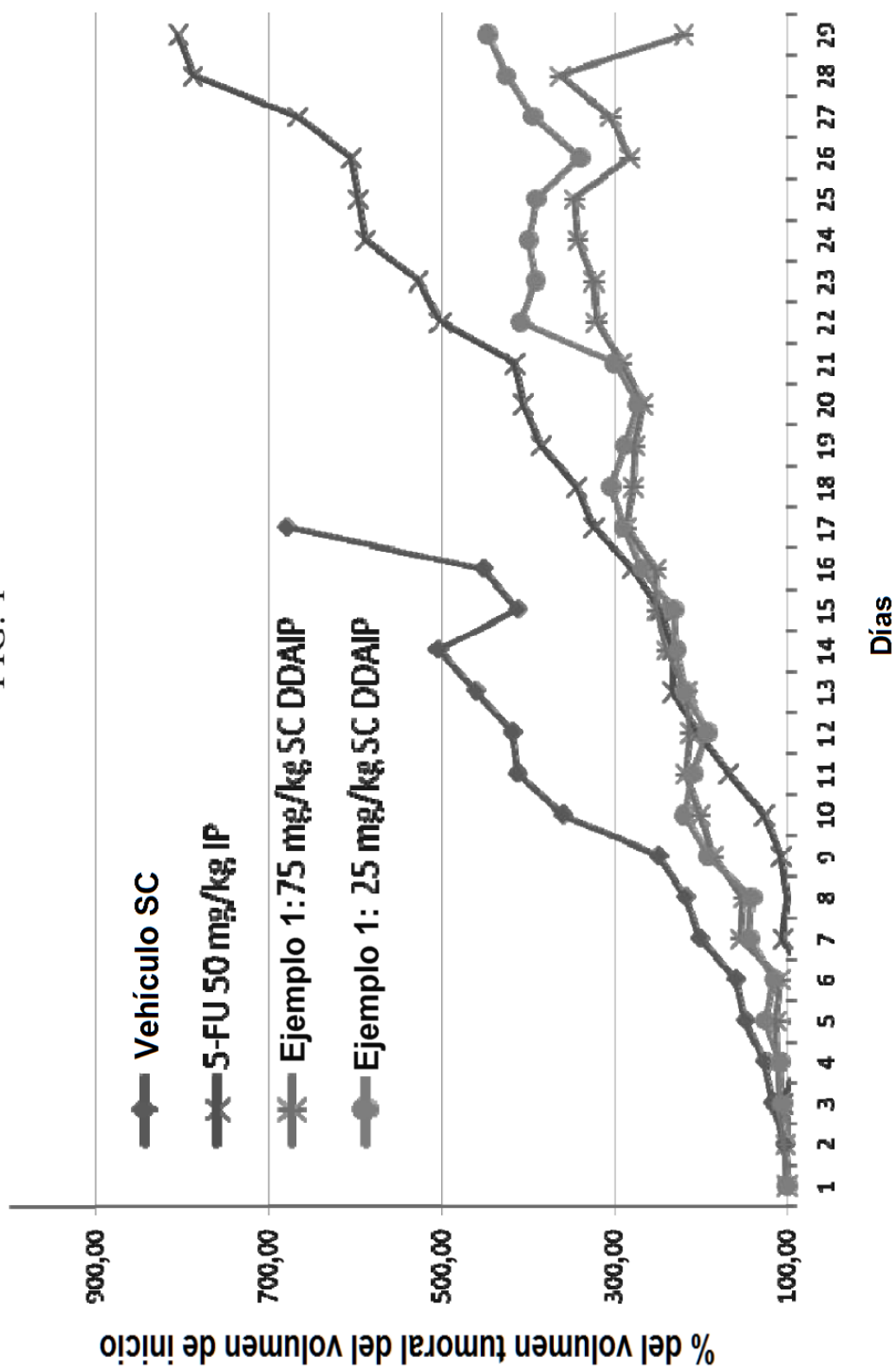


FIG. 2A

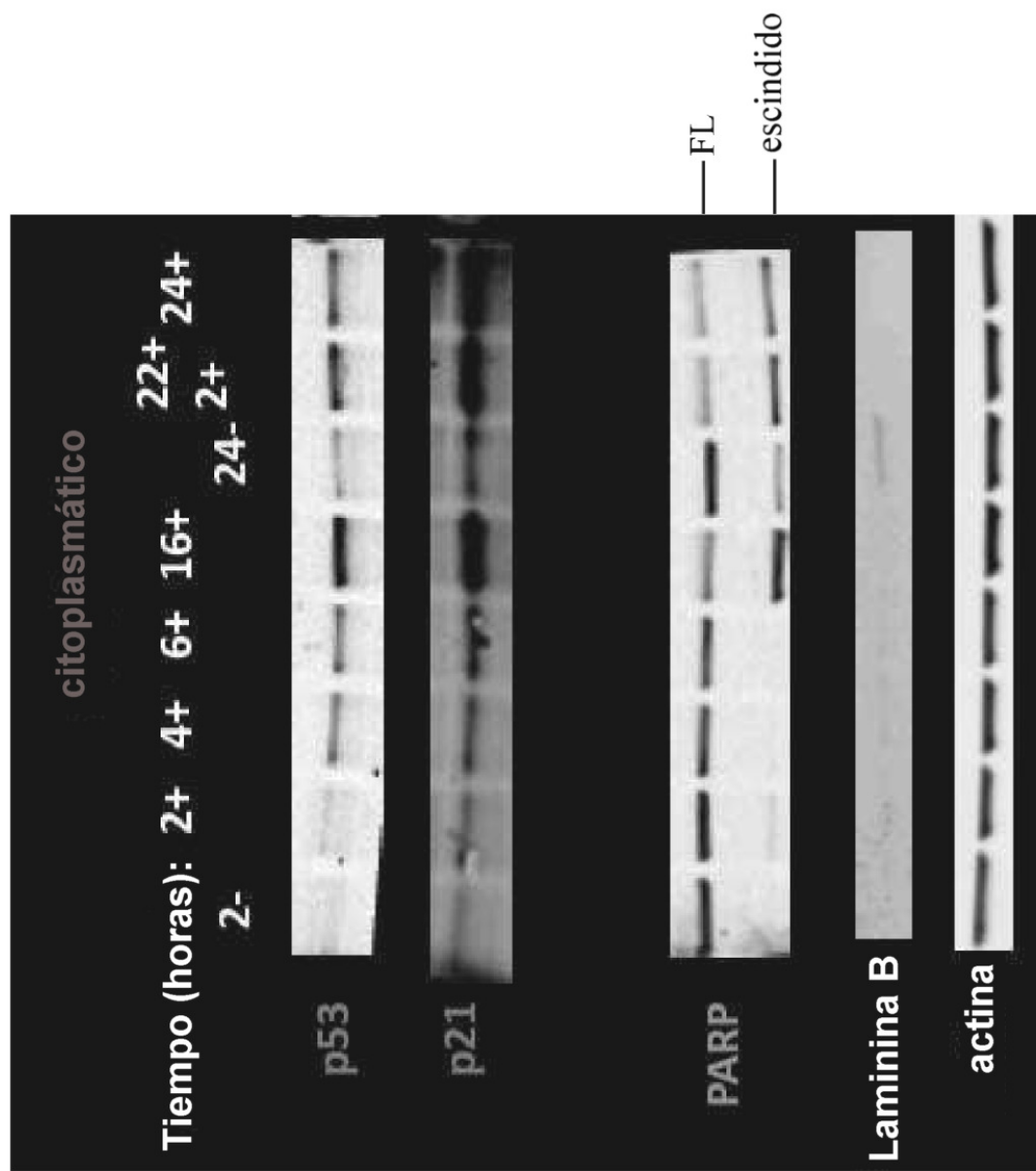


FIG. 2B

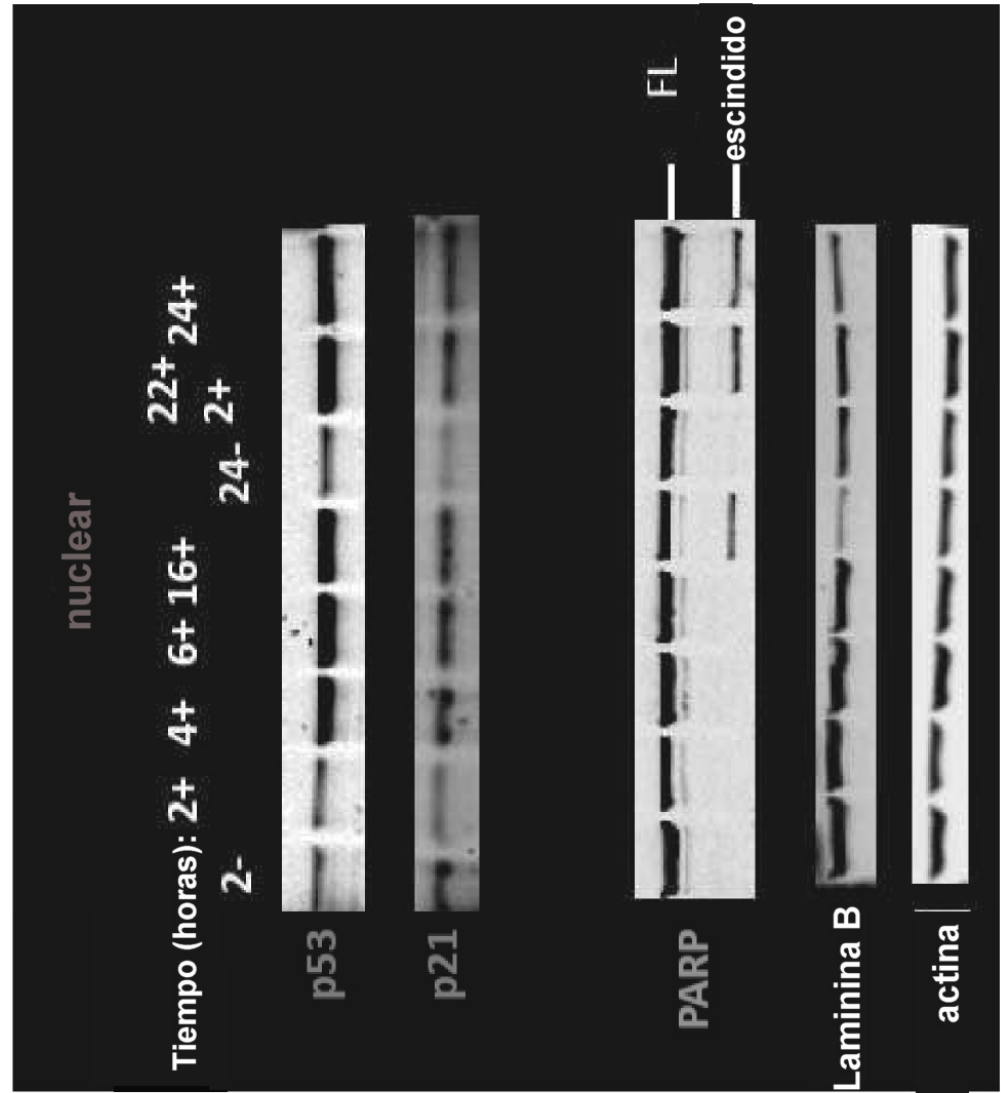


FIG. 3A

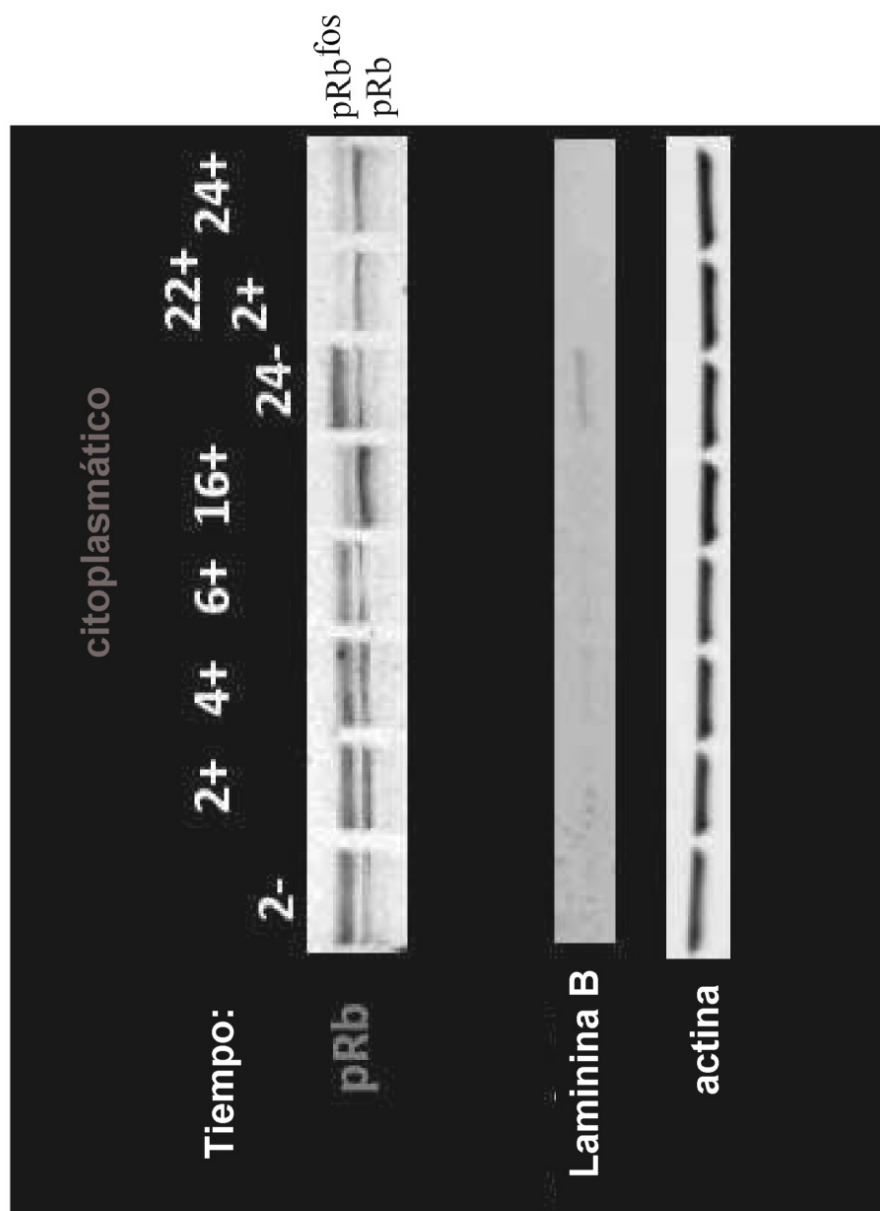
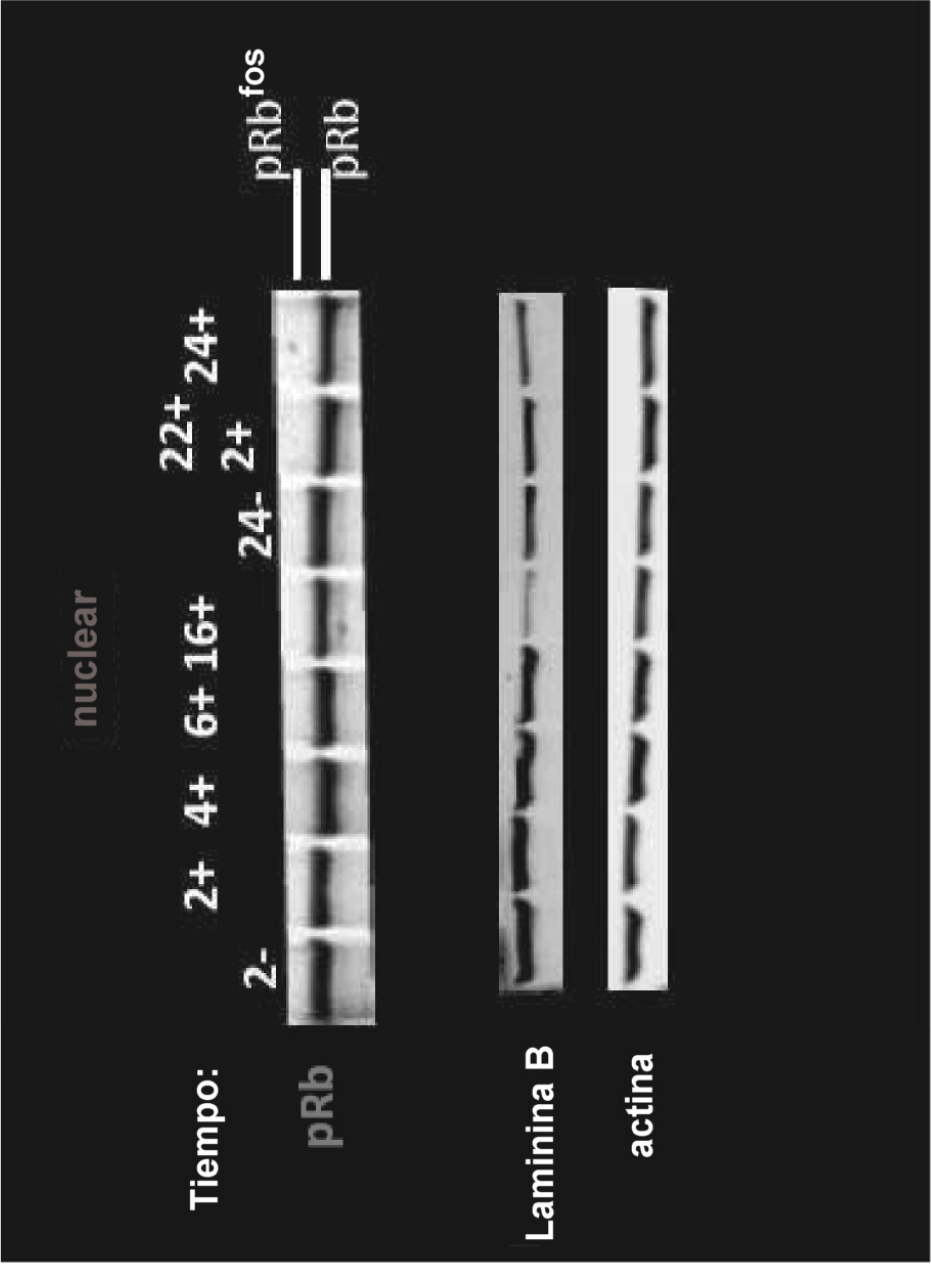


FIG. 3B



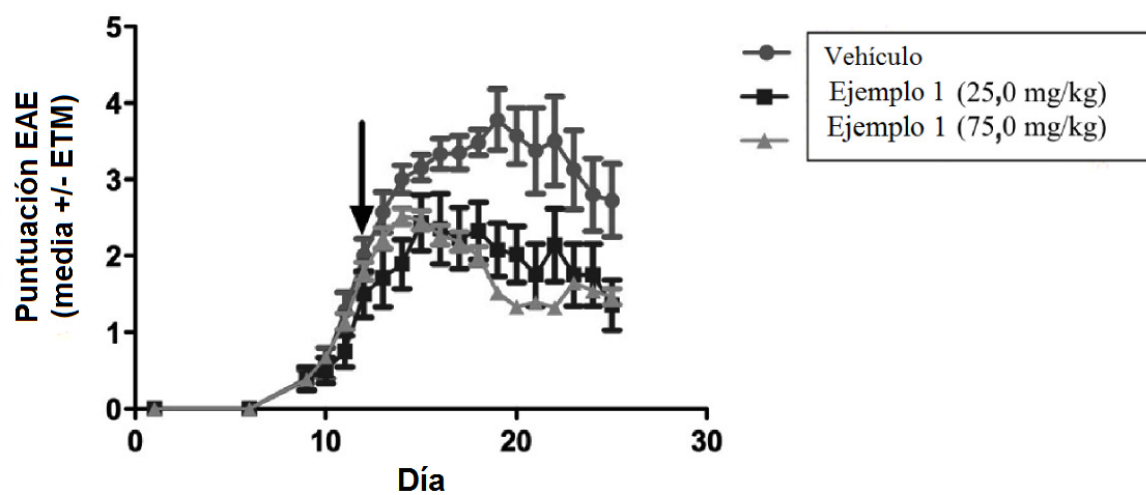


FIG. 4A

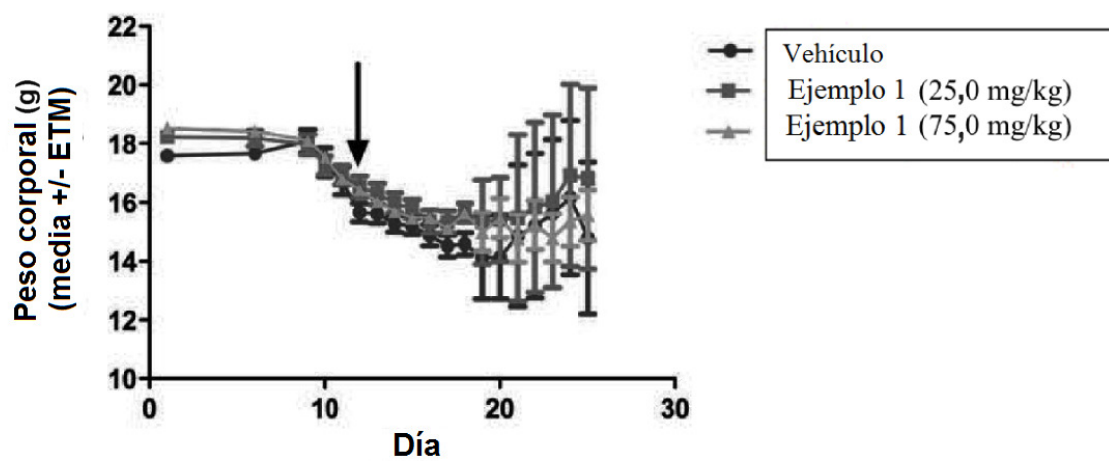


FIG. 4B

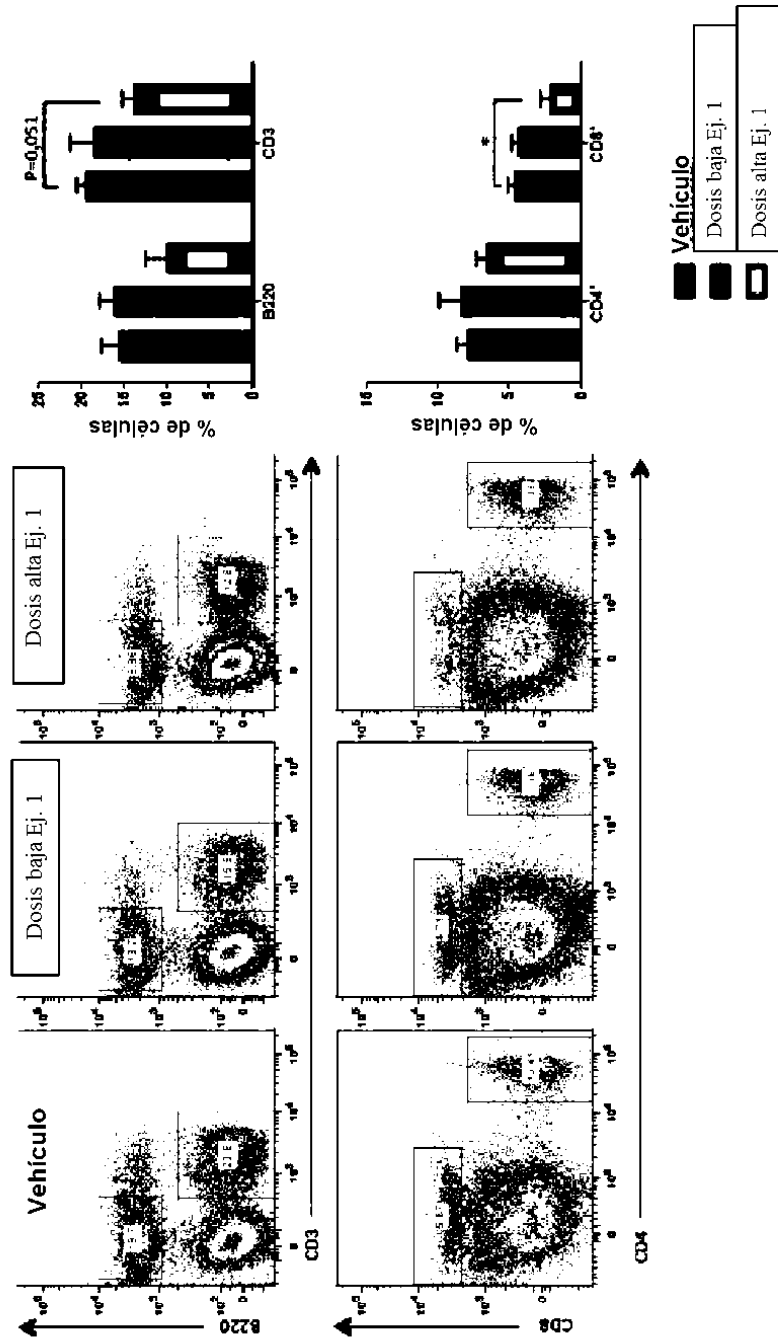
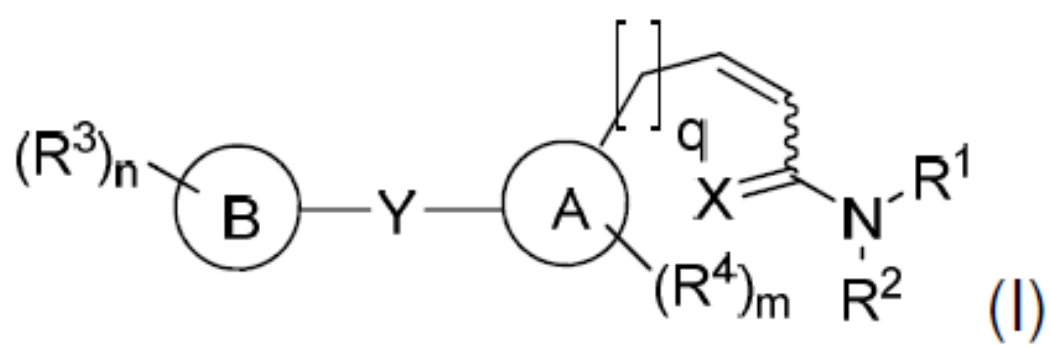
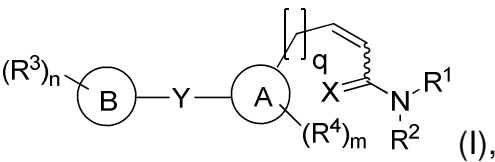


FIG. 5



RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere de forma general a moduladores de transportadores nucleares, por ejemplo, inhibidores de CRM1, y más particularmente a un
5 compuesto representado por la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo las variables
10 como se define y describe en el presente documento. La invención incluye también la síntesis y el uso de un compuesto de fórmula estructural I, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo, por ejemplo, en el tratamiento, modulación y/o prevención de afecciones fisiológicas asociadas con la actividad de CRM1.