



No. 14-042582- -00005-0000

Fecha: 2015-06-01 16:49:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 608 MODIFICASOLICIT Folios: 4

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES**

JF

1. Identificación del Trámite

☒

Error material

☐

Modificación a una Solicitud en trámite

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Registro de Diseño Industrial

☐

Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

CHDI FOUNDATION, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☒

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	350 Seventh Avenue, Suite 601 New York, NY 10001	Nueva York
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Correa Ordoñez, Alvaro

79.143.366

20.281

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
AV. 82 No. 10 62 Piso 5		Bogota
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 14.042.582

Se presenta nueva traducción al Español de la memoria descriptiva, con el fin de subsanar errores en la traducción del texto inicialmente presentado.

Modificación:

Modificación al capítulo reivindicatorio.

☒

Modificación al capítulo descriptivo.

☐

Modificación al resumen.

☐

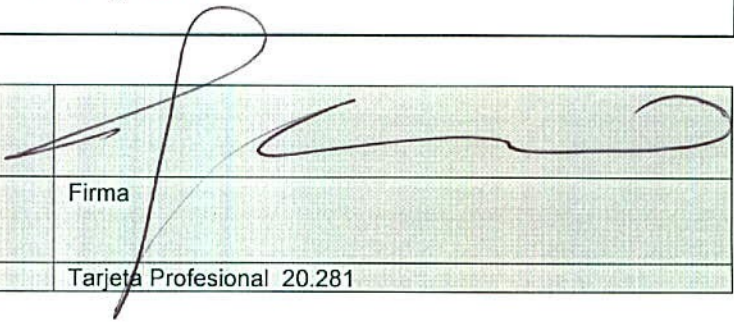
Modificación a los dibujos.

☒

Modificación al solicitante.

5. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☐ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.
- ☒ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
Alvaro Correa Ordoñez	
C.C. 79.143.366	
	Tarjeta Profesional 20.281

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

2015/063



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0055477

Bogotá D.C., Mayo 19 de 2015 - 16:38:02

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	673666383	14/05/2015	112.425.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		132.000.00	132.000.00
				\$132.000.00

SON: **CIENTO TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-042582- -00005-0000

Fecha: 2015-06-01 16:49:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 608 MODIFICASOLICIT Folios: 4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Mayo 19 de 2015 - 16:38:39

Dependencia Jerárquica: DELG. PROPIEDAD INDUSTRIAL		Código	2020
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES		Código	2020
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			
DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA			
Nombre de la Serie / Subserie:		Código:	
Expediente: <u>14-42582-5</u>		Solicitante / <i>Quejoso / Demandante / otros.</i>	
Prueba excluida: <u>cd</u>			
Nº. de Pruebas excluidas: <u>1</u>			
Fecha de emisión de la Prueba:			
UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO			
Nº. de bloque:		Otras especificaciones:	
Nº. de rodante:			
Nº. de estante:			
Nº. de archivador:			
Nº. de entrepaño:			
Nº. de gaveta:			
Nº. de caja:			
IMPORTANTE: - El material gráfico o <i>especial</i> que se encuentra <i>dentro o anexo</i> a las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos. - Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códices, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.			
Observaciones:		Unidad de Conservación	
<u>El cd contiene:</u> <u>1 Archivo en formato pdf</u> <u>Procesado y Cargado al Sistema</u> <u>Haria</u>		☐ Bolsa ☐ Caja ☐ Libro ☐ Sobre ☐ Tomo ☐ Otro	
		Soporte Documental	
		☒ CD ☐ Disquete ☐ DVD ☐ Folleto ☐ Periódico ☐ Plano ☐ Publicación Periódica ☐ USB ☐ Otro	

JA

Inhibidores de Quinurenina-3-Monooxigenasa, Composiciones Farmacéuticas y Métodos de Uso de los Mismos

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Estadounidense No. 61/528,998, presentada el 20 de agosto de 2011, la cual se incorpora íntegramente a este documento para todo efecto.

[0002] En este documento se describen ciertos inhibidores de la quinurenina-3-Monooxigenasa, composiciones fármacéuticas de éstos y métodos para su uso.

[0003] La quinurenina-3-monooxigenasa (KMO [por las siglas en inglés de *Kynurenine-3-Monooxygenase*]) es una enzima en la vía de gradación del triptófano que cataliza la conversión de la quinurenina (KYN) en 3-hidroxiquinurenina (3-HK [por las siglas en inglés de *3-hydroxikynurenine*]), la cual se degrada aún más hasta el agonista excitotóxico del receptor de NMDA [*N-Metilo-D-Aspartate* / N-metil-D-aspartato], QUIN (3-hidroxiantranilato oxígenoasa). La 3-OH-KYN y la QUIN actúan sinérgicamente, es decir, la 3-OH-KYN potencia significativamente las acciones excitotóxicas de la QUIN. Los estudios de varios laboratorios han suministrado evidencia de que el cambio del metabolismo de la vía de la KYN lejos de la rama 3-OH-KYN/QUIN para aumentar la formación del neuroprotector KYNA en el cerebro, induce neuroprotección. Además de tener efectos en el cerebro, está contemplado que la inhibición de la KMO afecte los tejidos periféricos. En consecuencia, la inhibición de la KMO podría ser útil en el tratamiento tanto de enfermedades periféricas como enfermedades del cerebro. Además, la relación entre la inhibición de la KMO y las elevaciones en el AA (ácido antranílico) podría tener efectos biológicos significativos.

[0004] Igualmente, se ha informado que la expresión de la KMO aumenta en estados inflamatorios o después de la estimulación inmunitaria. La 3-OH-KYN, el resultado de esta actividad, se acumula en el cerebro de ratas neonatales deficientes en vitamina B-6 y ocasionan citotoxicidad cuando se agrega a células neuronales en cultivos primarios o cuando se inyecta localmente en el cerebro. Recientemente, se informó que concentraciones relativamente bajas (nanomolares) de 3-OH-KYN pueden causar la muerte celular apoptótica de neuronas en cultivos neuronales primarios. De hecho,

estudios de estructura-actividad, han demostrado que la 3-OH-KYN y otros o-aminofenoles, puede someterse a reacciones oxidativas iniciadas por su conversión en quinoniminas, un proceso asociado con la producción concomitante de radicales libres derivados del oxígeno. La participación de estas especies reactivas en la patogénesis de la muerte neuronal isquémica se ha estudiado ampliamente en años recientes y se ha demostrado que los radicales libres derivados del oxígeno y la neurotransmisión mediada por el glutamato cooperan en el desarrollo de la muerte neuronal isquémica.

[0005] Igualmente, recientemente se ha demostrado que la actividad de la KMO está particularmente elevada en el iris-el cuerpo ciliar y que la neo-formada 3-OH-KYN se secreta en fluido del cristalino. La acumulación excesiva de 3-OH-KYN en el cristalino puede ocasionar cataratas.

[0006] La QUIN es un agonista de un subgrupo de receptores de NMDA y, cuando se inyecta dilinealmente en áreas del cerebro, destruye la mayoría de los cuerpos celulares neuronales dejando a salvo las fibras de paso y las terminales neuronales. La QUIN es un agonista relativamente pobre del complejo receptor de NMDA que contiene subunidades NR2C o NR2D, mientras que interactúa, con afinidad relativamente alta, con el complejo receptor de NMDA, el cual contiene subunidades NR2A y NR2B. El perfil de neurotoxicidad encontrado con posterioridad a la inyección intraestriatal de QUIN se asemeja al encontrado en los núcleos basales de pacientes con la enfermedad de Huntington: mientras que la mayoría de las neuronas estriatales intrínsecas quedan destruidas, las neuronas teñidas con diaforasa del NADH [*Nicotinamida Adenine Dinucleotide* / dinucleótido de nicotinamida y adenina] (que ahora se consideran capaces de expresar sintetasa de óxido nítrico) y las neuronas que contienen el neuropéptido. Y, parecen quedar a salvo junto con las terminales de los axones y las fibras de paso.

[0007] Se ha demostrado que la infusión en vivo de KYNA modula liberación sináptica de los neurotransmisores críticos involucrados en los procesos cognitivos y las facultades mentales afectivas, tales como acetilcolina, dopamina y glutamato; en consecuencia, el aumento de la KYNA en el cerebro puede tener efectos en trastornos cognitivos y trastornos que surjan o que estén influidos por cambios en los niveles de los neurotransmisores glutamato,

dopamina o Ach [*acetylcholine* / acetilcolina] (tales como la enfermedad de Alzheimer, MCI [*mild cognitive impairment* / deterioro cognitivo leve], PD [*Parkinson's Disease* / enfermedad de Parkinson], esquizofrenia, HD [*Huntington's disease* / enfermedad de Huntington], OCD [*obsessive-compulsive disorder* / trastorno obsesivo compulsivo]. Tourette's [*Tourette's syndrome* / síndrome de Tourette].

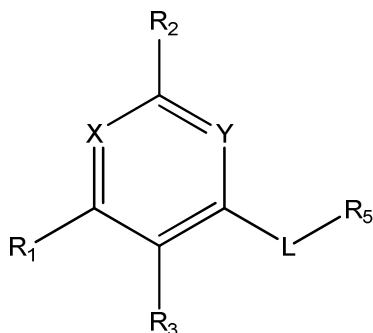
[0008] Los efectos neurotóxicos del compuesto se han estudiado, *in vitro*, en diferentes sistemas modelo, con resultados variables: la exposición crónica de cultivos córtico-estriales organotípicos a concentraciones submicromolar de QUIN ocasionan signos histológicos de patología; resultados similares se han obtenido a continuación de la exposición crónica de células neuronales cultivadas.

[0009] En modelos de trastornos neurológicos inflamatorios, tales como encefalitis alérgica experimental, infecciones bacterianas y virales, isquemia global del prosencéfalo o traumatismo de la médula, los niveles de QUIN en el cerebro son extremadamente elevados. Esta elevada concentración de QUIN en el cerebro podría deberse a una elevada concentración circulante de la excitotoxina o a una nueva elevada síntesis en microglía activada o en macrófagos infiltrados. En macacos infectados con retrovirus, se ha propuesto que la mayor parte del contenido elevado de QUIN en el cerebro (aproximadamente 98%) se debe a la producción local. De hecho, se ha descubierto un fuerte incremento en las actividades de la IDO [*indoleamina 2,3-dioxygenase* / indolamina 2,3-dioxigenasa], la KMO y la quinureninasa en áreas de inflamación del cerebro.

[0010] Estudios previos han demostrado que los agentes capaces de aumentar el contenido de KYNA en el cerebro causan sedación, analgesia leve, aumento del umbral convulsivo y neuroprotección contra el daño excitotóxico o isquémico. Además de las evidencias informadas anteriormente, recientemente se ha demostrado que un número de compuestos capaces de aumentar la formación de KYNA cerebral pueden causar una fuerte disminución de la neurotransmisión mediada por glutamato (GLU) mediante la reducción de las concentraciones de GLU en los espacios extracelulares del cerebro.

[0011] Continúa habiendo una necesidad de compuestos que sean inhibidores eficaces de la KMO y puedan usarse para tratar trastornos neurodegenerativos.

[0012] Se describe al menos una entidad química escogida de entre compuestos con la Fórmula I



Fórmula I

y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de ésta, donde:

X y se escogen independientemente de entre –N– y –CH–, a condición de que al menos uno entre X y sea –N–;

R₁ es el arilo o el heteroarilo monociclo, cada uno de los cuales está sustituido con un primer grupo con la Fórmula –Z-R₆, donde

Z se escoge de entre –O–, –S–, –S(O)–, –S(O)₂–, –CR₁₁R₁₂–

,

– °CR₁₁R₁₂–, –NR₁₃–, –NR₁₃CR₁₁R₁₂–, –

CR₁₁R₁₂NR₁₃– y

–C(O)– donde R₁₁, R₁₂ y R₁₃ se escogen

independientemente de entre hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior,

R₆ se escoge de entre hidrógeno, C₁-C₆ alquilo

opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente

sustituido, arilo opcionalmente sustituido,

heteroarilo opcionalmente sustituido y

heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, a

condición de que, si Z es –O–, entonces R₆ no es

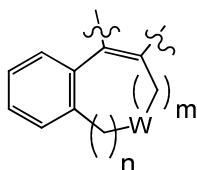
bencilo opcionalmente sustituido o piridilmetilo

opcionalmente sustituido, o

R_6 y R_{13} , tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido, y un segundo grupo escogido de entre halo y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halo, o

R_1 se escoge de entre 2,3-dihidrobenzofurano-5-ilo, croman-6-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, benzoimidazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzofurano-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo, isoindolin-5-ilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, pirazol[1,5-a]piridin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinazolin-6-ilo, quinazolin-7-ilo y quinoxalin-6-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o

R_1 y R_3 , tomados junto con los átomos intervinientes forman un anillo bicíclico con la Fórmula



la cual está opcionalmente sustituida, donde m es 0 ó 1 y n es 0 ó 1, a condición de que al menos uno entre m y n sea 1 y W sea $-O-$ o $-N(R_8)-$, donde R_8 es hidrógeno o alquilo inferior;

R_2 se escoge de entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R_3 se escoge de entre hidrógeno, halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior opcionalmente sustituido y amino opcionalmente sustituido;

L se escoge de entre $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R_4)-$, $-C(O)N(OR_7)-$, $-N(R_4)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R_4)-$, y $-C(O)N(R_4)-S(O)_2-$;

R_4 se escoge de entre hidrógeno y alquilo inferior;

R_5 se escoge de entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo

opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; a condición de que, cuando L sea $-N(R_4)S(O)_2-$, entonces R_5 no sea hidrógeno, o R_4 y R_5 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, el cual está opcionalmente fusionado con un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o R_3 y R_5 , tomados junto con los átomos intervinientes, forman un anillo de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido; y R_7 se escoge de entre hidrógeno y alquilo inferior; a condición de que el compuesto con la Fórmula I no se escoja de entre éster metilo de ácido 6-(3-cloro-4-metil-fenil)-pirimidin-4-carboxílico; ácido 6-(3-cloro-4-metil-fenil)-pirimidin-4-carboxílico; éster metilo de ácido 6-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico; y ácido 6-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico.

[0013] Además, se describe una composición farmacéutica que contiene al menos una entidad química descrita en este documento y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0014] Además, se describe un método de tratamiento de un estado o un trastorno mediados por la actividad de la quinurenina 3-mono-oxígenoasa en un sujeto que necesite dicho tratamiento, método el cual consiste en administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en este documento.

[0015] Además, se describe un método de tratamiento de un estado o un trastorno mediados por la actividad de la quinurenina 3-mono-oxígenoasa en un sujeto que necesite dicho tratamiento, método el cual consiste en administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en este documento.

[0016] Además, se describe una composición farmacéutica empacada que contiene al menos una composición farmacéutica descrita en este documento e instrucciones para usar la composición para tratar a un sujeto que sufra de un

estado o un trastorno mediados por la actividad de la quinurenina 3-mono-oxígenoasa.

[0017] Tal como se usan en la presente descripción, las palabras, las frases y los símbolos que se indican a continuación, en general están ideados para transmitir los significados indicados más adelante, salvo en la medida en que el contexto en el cual se utilicen indique otra cosa. Los siguientes términos y abreviaturas tienen los significados a lo largo del documento:

[0018] Un guion ("-") que no esté entre dos letras o símbolos, se usa para indicar un punto de unión para un substituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ está unido a través del átomo de carbono.

[0019] "Opcional" u "opcionalmente" indican que el evento o la circunstancia puede ocurrir o no y que la descripción incluye casos donde el evento o la circunstancia ocurren y casos en los cuales no es así. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente substituido" engloba tanto "alquilo" como "alquilo substituido", según se definen más adelante. Quienes tengan experiencia en la técnica, deberán entender, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más substituyentes, que dichos grupos no tienen la intención de introducir ninguna substitución ni patrones de substitución que sean estéricamente poco prácticos, sintéticamente no factibles ni/o inherentemente inestables.

[0020] "Alquil/alquilo" engloba cadenas lineales y cadenas ramificadas que tienen el número de átomos de carbono indicado, generalmente de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 8 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo engloba cadenas alquílicas tanto lineales como ramificadas, de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, etc. El alquileo es otro subconjunto de alquilo, que se refiere a los mismos residuos como alquilo, pero que tiene dos puntos de unión. Los grupos alquileños generalmente tendrán de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, de 2 a 8 átomos de carbono, tal como de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, C_0 alquileo indica un enlace covalente y C_1 alquileo es un grupo metileno. Cuando se menciona un residuo alquilo que tenga un número específico de carbonos, se intenta englobar todos los isómeros geométricos que tengan ese número de

carbonos; de esta forma, por ejemplo, "butilo" quiere decir que se incluyen n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo.

"Alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos.

[0021] "Cicloalquilo" indica un grupo de anillos de hidrocarburos saturados, que tienen el número especificado de átomos de carbono, por lo general entre 3 y 7 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, así como grupos de anillos saturados puenteados y enjaulados, tales como norbonano.

[0022] Con "alcoxi" se indica un alquilo grupo con el número indicado de átomos de carbono, unido a través de un puente de oxígeno, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentilooxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi, etc. Además, un grupo alcoxi indica que engloba un grupo cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que, igualmente, esta unido a través de un puente de oxígeno. Los grupos alcoxi por lo general tendrán entre 1 y 6 átomos de carbono unidos a través del puente de oxígeno. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 carbonos.

[0023] "El arilo" engloba:

- anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno;
- sistemas de anillos bicíclicos donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y tetralino; y
- sistemas de anillos tricíclicos donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

Por ejemplo, el arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados con un anillo heterocicloalquilo de 5-7 miembros, que contiene 1 ó más heteroátomos escogidos de entre N o y S, a condición de que el punto de unión esté en el anillo carbocíclico aromático. Los radicales bivalentes formados derivados de benceno substituido y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo, se mencionan como radicales de fenileno substituido. Los radicales bivalentes derivados de radicales univalentes de hidrocarburos policíclicos, cuyos nombres terminan en "-ilo" por la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre, se nombran mediante la adición de "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo

naftilo con dos puntos de unión, se denomina naftilideno. Sin embargo, el arilo no engloba ni se superpone de manera alguna con el heteroarilo, que se define por separado más adelante. De ahí que, si uno o más anillos carbocíclicos aromáticos se fusionan con un anillo heterocicloalquilo aromático, el sistema de anillos resultante es el heteroarilo, no arilo, como se ha definido en este documento.

[0024] El término "halo" incluye flúor, cloro, bromo e iodo y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

[0025] "El heteroarilo" engloba:

anillos monocíclicos aromáticos, de 5-7 miembros, que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4 o en algunas materializaciones, de 1 a 3, heteroátomos escogidos de entre N o y S, y los restantes átomos del anillo son carbono; y

anillos heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, ó, en algunas materializaciones, de 1 a 3, heteroátomos escogidos de entre N o y S, y los restantes átomos del anillo son carbono y donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

Por ejemplo, el heteroarilo incluye un anillo heterocicloalquilo aromático, de 5-7 miembros, fusionado con un anillo cicloalquilo de 5-7 miembros. Por ejemplo, el heteroarilo también incluye un anillo heterocicloalquilo aromático, de 5 ó 6 miembros, fusionado con un anillo arilo de 5-7 miembros. Para dichos sistemas de anillos heteroarilos bicíclicos fusionados, donde sólo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo cicloalquilo. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo el heteroarilo es de más de 1, esos heteroátomos no están adyacentes entre sí. En algunas materializaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo el heteroarilo no es de más de 2. En algunas materializaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1. Los ejemplos de grupos el heteroarilos incluyen, mas no se limitan a ello, (tal como se enumeran a partir de la posición de vinculación asignada como prioridad 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-piracínilo, 3,4-piracínilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-pirazolinilo, 2,4-imidazolinilo,

isoxazolilo, isoxazolinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxadiazolilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranoilo, benzoimidazolinilo, benzooxazolilo, indolinilo, piridicinilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. Los radicales bivalentes derivados de radicales el heteroarilos univalentes, cuyos nombres terminan en "-ilo" por la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre, se nombran mediante la adición de "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión de un piridilideno. El heteroarilo no engloba ni se superpone al arilo, como se ha definido anteriormente.

[0026] El heteroarilo substituido también incluye sistemas de anillos substituidos con uno o más substituyentes de óxido ($-O^-$), tales como N-óxidos de piridinilo.

[0027] Con "heterocicloalquilo" se indica un solo anillo alifático, por lo general, con de 3 a 7 átomos en el anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que tienen al menos uno de los heteroátomos anteriores. "Heterocicloalquilo" también se refiere a anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, fusionados con un anillo heterocicloalquilo de 5-7 miembros, que contiene 1 ó más heteroátomos escogidos de entre N o y S, a condición de que el punto de unión esté en el anillo heterocicloalquilo. Entre los heterogrupos cicloalquilos adecuados se incluyen, por ejemplo (tal como se enumeran a partir de la posición de vinculación asignada como prioridad 1), 2-pirrolinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo y 2,5-pipericinilo. Los grupos morfolinilos también se contemplan, incluso 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (donde la numeración asigna al oxígeno la prioridad 1). El heterocicloalquilo substituido también incluye sistemas de anillos substituidos con uno o más fracciones oxo, tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1 a dioxo-1-tiomorfolinilo.

[0028] El término "substituido", tal como se usa en este documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo o grupo designados se reemplaza con una selección del grupo indicado, a condición de que no se

exceda la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, = O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. También se permiten combinaciones de sustituyentes y/o de variables, sólo si dichas combinaciones tienen como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o una estructura estable se indica que implica un compuesto que es suficientemente fuerte para sobrevivir el aislamiento de una mezcla de reacción y la subsiguiente formulación como un agente que tiene al menos utilidad práctica. A menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes se nombran en la estructura del núcleo. Por ejemplo, deberá entenderse que, cuando se enumere un (cicloalquilo)alquilo como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente en la estructura del núcleo está en la porción alquilo.

[0029] Los términos alquilo "sustituido" (incluso, sin limitarse a ello, alquilo inferior), cicloalquilo, arilo (incluso, sin limitarse a ello, fenil), heterocicloalquilo (incluso, sin limitarse a ello, morfolin-4-ilo, 3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo, indolin-1-ilo, 3-oxopiperacina-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperacina-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, acetidin-1-ilo e isoindolin-2-il) y heteroarilo (incluso, sin limitarse a ello, piridinil), a menos que se defina expresamente de otra forma, se refieren,, respectivamente, a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan con un sustituyente escogido independientemente de entre:

-R^a, -OR^b, -O(C₁-C₂ alquil)O- (por ejemplo, metilenodioxo-), -SR^b, guanidina, guanidina donde uno o más de los hidrógenos de guanidina se reemplazan con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, oxo (como sustituyente para heterocicloalquilo), nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, - OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a,

donde R^a se escoge de entre opcionalmente C₁-C₆ alquilo sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se escoge de entre H, opcionalmente C₁-C₆ alquilo sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente

substituido, heterocicloalquilo opcionalmente substituido y heteroarilo opcionalmente substituido; y

R^c se escoge de entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo opcionalmente substituido; o

R^b y R^c y el nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente substituido; y

donde cada grupo opcionalmente substituido no está substituido o está substituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres, substituyentes seleccionados independientemente de entre C_1-C_4 alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo- C_4 alquilo-, heteroaril- C_1-C_4 alquilo-, C_1-C_4 haloalquilo-, $-OC_1-C_4$ alquilo-, $-OC_1-C_4$ alquilfenilo-, $-C_1-C_4$ alquil-OH, $-C_1-C_4$ alquil-O- C_1-C_4 alquilo-, $-OC_1-C_4$ haloalquilo, halo-, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ alquil- NH_2 , $-N(C_1-C_4$ alquil)(C_1-C_4 alquilo), $-NH(C_1-C_4$ alquilo), $-N(C_1-C_4$ alquil)(C_1-C_4 alquilfenilo), $-NH(C_1-C_4$ alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un substituyente del heteroarilo), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ alquilo, $-CON(C_1-C_4$ alquil)(C_1-C_4 alquilo), $-CONH(C_1-C_4$ alquilo), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_4$ alquilo), $-NHC(O)(fenil)$, $-N(C_1-C_4$ alquil)C(O)(C_1-C_4 alquilo), $-N(C_1-C_4$ alquil)C(O)(fenil), $-C(O)C_1-C_4$ alquilo, $-C(O)C_1-C_4$ fenilo, $-C(O)C_1-C_4$ haloalquilo, $-OC(O)C_1-C_4$ alquilo, $-SO_2(C_1-C_4$ alquilo), $-SO_2(fenil)$, $-SO_2(C_1-C_4$ haloalquilo), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4$ alquilo), $-SO_2NH(fenil)$, $-NHSO_2(C_1-C_4$ alquilo), $-NHSO_2(fenil)$ y $-NHSO_2(C_1-C_4$ haloalquilo).

[0030] El término "alcoxi substituido" se refiere a alcoxi, donde el constituyente alquilo está substituido (es decir, $-O-($ alquilo substituido)) donde "alquilo substituido" es según se ha descrito en este documento. "Alcoxi substituido" también incluye glucósidos (es decir, grupos glicosilos) y derivados del ácido ascórbico.

[0031] El término "amino substituido" se refiere a los grupos $-NHR^d$ o $-NR^dR^d$ donde cada R^d se escoge independientemente de entre: hidroxil, alquilo opcionalmente substituido, cicloalquilo opcionalmente substituido, acilo opcionalmente substituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente substituido, heteroarilo opcionalmente substituido, heterocicloalquilo opcionalmente substituido, alcóxicarbonilo opcionalmente substituido, sulfinilo y sulfonilo, cada uno de ellos según se describen en este documento y a condición de que sólo un

R^d pueda ser hidroxilo. El término "amino sustituido" también se refiere a N-óxidos de los grupos –NHR^d y NR^dR^d, cada uno según se ha descrito anteriormente. Los N-óxidos pueden prepararse mediante tratamiento del grupo amino correspondiente, con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico. La persona experimentada en la técnica está familiarizada con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

[0032] "Aminocarbonilo" engloba un grupo con la Fórmula –(C = O)(amino opcionalmente sustituido) donde amino sustituido es cómo se describe en este documento.

[0033] "Acilo" se refiere a los grupos (alquil)-C(O)-; (cicloalquilo)-C(O)-; (arilo)-C(O)-; (heteroarilo)-C(O)-; y (heterocicloalquilo)-C(O)-, donde el grupo está unido a la estructura precursora a través de la funcionalidad del carbonilo y donde el alquilo, el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterocicloalquilo son cómo se describen en este documento. Los grupos acilo tienen el número indicado de átomos de carbono, y el carbono del grupo keto se incluyen en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo, un grupo C₂ acilo es un grupo acetilo que tiene la Fórmula CH₃(C = O)-.

[0034] Con "alcoxycarbonilo" se indica un grupo éster con la Fórmula (alcoxi)(C = O)-, unido a través del carbono del carbonilo, donde el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. De esta forma, un grupo C₁-C₆ alcoxycarbonilo es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un enlazador de carbonilo.

[0035] Con "amino" se indica el grupo -NH₂.

[0036] El término "sulfinilo" incluye los grupos: -S(O)-((C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido), -S(O)-arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido); y -S(O)-(amino opcionalmente sustituido).

[0037] El término "sulfonilo" incluye los grupos -S(O₂)-((C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-arilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(alcoxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-ariloxi opcionalmente

substituido), -S(O₂)-heteroariloxi opcionalmente substituido), -S(O₂)-(); y -S(O₂)-(amino opcionalmente substituido).

[0038] El término "acilo substituido" se refiere a los grupos (alquilo substituido)-C(O)-; (cicloalquilo substituido)-C(O)-; (arilo substituido)-C(O)-; (heteroarilo substituido)-C(O)-; y (heterocicloalquilo substituido)-C(O)-, donde el grupo está unido a la estructura precursora a través de la funcionalidad del carbonilo y donde el alquilo substituido, el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterocicloalquilo son cómo se describen en este documento.

[0039] El término "substituido alcoxicarbonilo" se refiere al grupo (alquilo substituido)-O-C(O)- donde el grupo está unido a la estructura precursora a través de la funcionalidad del carbonilo y donde el alquilo substituido es cómo se describe en este documento.

[0040] "Glucósidos" se refiere a cualquier número derivados de azúcar que contienen un grupo sin azúcar unido a un átomo de oxígeno o nitrógeno de un azúcar y que al hidrolizarse produce ese azúcar. Un ejemplo de un grupo glicosilo es el glucosilo.

[0041] "Derivados de ácido ascórbico" se refiere a cualquier número de derivados que contienen un grupo sin azúcar unido a un átomo de oxígeno o nitrógeno de ácido ascórbico y que al hidrolizarse produce ácido ascórbico (es decir, (R)-5-((S)-1,2-dihidroxietil)-3,4-dihidroxifuran-2(5H)-ona).

[0042] Los compuestos descritos en este documento incluyen, mas no se limitan a ello, sus isómeros ópticos, racematos y otras mezclas de éstos. En esas situaciones, los enantiómeros o diastereómeros individuales, es decir, las formas ópticamente activas, pueden obtenerse mediante síntesis asimétrica o mediante resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede lograrse, por ejemplo, por métodos convencionales, tales como cristalización en presencia de un agente de resolución o cromatografía, utilizando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida quiral de alta presión (HPLC) . Además, dichos compuestos incluyen formas Z- y E- (o formas *cis*- y *trans*-) de compuestos con enlaces dobles de carbono-carbono. En los casos en los que los compuestos descritos en este documento existen en diversas formas tautómeras, el término "compuesto" tiene como intención incluir todas las formas tautómeras del compuesto. Dichos compuestos también incluyen formas cristalinas, incluso

polimorfos y clatratos. De forma similar, el término "sal" tiene como intención incluir todas las formas tautómeras y las formas cristalinas del compuesto.

[0043] Las entidades químicas incluyen, mas no se limitan a ello, compuestos descritos en este documento y todas las formas farmacéuticamente aceptables de éstos. Las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados en este documento incluyen sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y mezclas de éstos. En algunas materializaciones, los compuestos descritos en este documento están en la forma de sales y profármacos farmacéuticamente aceptables. De ahí que, el término "entidad química" y "entidades químicas" también engloban sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y mezclas de éstos.

[0044] "Sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, mas no se limitan a ello, sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, fosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato y sales similares; así como sales con un ácido orgánico, tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metansulfonato, p-toluensulfonato**, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanoato, tales como acetato, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, donde n es de 0 a 4, y sales similares. De forma similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, mas no se limitan a ello, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

[0045] Además, si los compuestos descritos en este documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse basificando a una solución de la sal de ácido. Por lo contrario, si el producto es una base libre, una sal de adición, en particular una sal de adición farmacéuticamente aceptable, puede producirse disolviendo la base libre en un el solvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos de base. Quienes tengan experiencia en la técnica reconocerán varias metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición no tóxicas, farmacéuticamente aceptables.

[0046] Como se ha indicado anteriormente, los profármacos también caen dentro del alcance de las entidades químicas descritas en este documento. En algunas materializaciones, los "profármacos" descritos en este documento

incluyen cualquier compuesto que llegue a ser un compuesto con la Fórmula I cuando se administren a un paciente, por ejemplo, ante el procesamiento metabólico del profármaco. Los ejemplos de los profármacos incluyen derivados de grupos funcionales, tal como un grupo ácido carboxílico, en los compuestos con la Fórmula I. Los profármacos ejemplares de un grupo ácido carboxílico incluyen, mas no se limitan a ello, ésteres de ácido carboxílico tales como ésteres de alquilo, hidroxiésteres de alquilo, ésteres de arilalquilo y ésteres de ariloxialquilo. Otros ejemplos de profármacos incluyen ésteres de alquilo inferior, tales como éster de etilo, ésteres de aciloxialquilo, tales como pivalaceiteoximetilo (POM), glucósidos y derivados de ácido ascórbico.

[0047] Otros ejemplos de profármacos incluyen amidas de ácidos carboxílicos. Los fármacos de amida ejemplares incluyen amidas metabólicamente lábiles que se forman, por ejemplo, con una amina y un ácido carboxílico. Los ejemplos de aminas incluyen NH_2 , aminas primarias y secundarias tales como NHR^x y NR^xR^y , donde R^x es hidrógeno, $(\text{C}_1\text{-C}_{18})$ -alquilo, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -cicloalquilo, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -cicloalquil- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alquilo-, $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -arilo el cual no está substituido o está substituido con un residuo de $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -alquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -alcoxi, flúor o cloro; heteroarilo-, $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -aril- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alquilo-, donde el arilo no está substituido o está substituido con un residuo de $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -alquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -alcoxi, flúor o cloro; o heteroaril- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alquilo- y en el cual R^y tiene los significados indicados para R^x con la excepción del hidrógeno o donde R^x y R^y , junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, opcionalmente substituido, el cual incluye, opcionalmente, uno o dos heteroátomos adicionales escogidos de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Una discusión sobre los profármacos se ofrece en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-fármacos as Novel Delivery Systems* [Profármacos como novedosos sistemas de entrega]. Tomo 14 de la A.C.S. *Symposium Series*, en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design* [Portadores biorreversibles en el diseño de fármacos]. American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, y en *Design of Prodrugs* [Diseño de profármacos], ed. H. Bundgaard. Elsevier, 1985.

[0048] Un "solvato" se forma por la interacción de un el solvente y un compuesto. El término "compuesto" tiene como intención incluir solvatos de compuestos. De forma similar, "sales" incluye solvatos de sales. Los solvatos

adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como los hidratos, incluso monohidratos y hemi-hidratos.

[0049] Un "quelato" se forma mediante la coordinación de un compuesto a un ion de metal en dos (o más) puntos. El término "compuesto" tiene como intención incluir quelatos de compuestos. De forma similar, "sales" incluye quelatos de sales.

[0050] Un "complejo no covalente" se forma mediante la interacción de un compuesto y otra molécula, donde un enlace covalente no se forme entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede ocurrir a través de interacciones de van der Waals, unión de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también llamada unión iónica). Dichos complejos no covalentes se incluyen en el término "compuesto".

[0051] El término "enlace de hidrógeno" se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (también conocido como un aceptor de enlace de hidrógeno) y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo, relativamente electronegativo (también conocido como un donador de enlace de hidrógeno). Los donadores y los aceptores de enlaces de hidrógeno adecuados están bien entendidos en la química medicinal (G. C. Pimentel y A. L. McClellan. *The Hydrogen Bond* [El Enlace de Hidrógeno], Freeman. San Francisco, 1960; R. Taylor y O. Kennard, *Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals* [Geometría de los Enlaces de Hidrógeno en Cristales Orgánicos]. *Accounts of Chemical Research*, 17, pp. 320 a 326 (1984)).

[0052] "aceptor del enlace de hidrógeno" se refiere a un grupo que contiene un oxígeno o un nitrógeno, tales como un oxígeno o un nitrógeno que esté sp^2 –hibridado, un oxígeno éter o el oxígeno de un sulfóxido o un N-óxido.

[0053] El término "donador del enlace de hidrógeno" se refiere a un oxígeno, nitrógeno o carbono heteroaromático que lleva un grupo hidrógeno que contiene un nitrógeno en el anillo o un grupo heteroarilo que contiene un nitrógeno en el anillo.

[0054] tal como se usa en este documento, los términos "grupo", "radical" o "fragmento" son sinónimos y tienen como intención indicar grupos funcionales o fragmentos de moléculas acoplables a un enlace u otros fragmentos de moléculas.

[0055] El término "agente activo" se usa para indicar una entidad química que tiene actividad biológica. En algunas materializaciones, un "agente activo" es un compuesto que tiene utilidad farmacéutica. Por ejemplo, un agente activo puede ser un terapéutico antineurodegenerativo.

[0056] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de una entidad química descrita en este documento, se refiere a una cantidad eficaz cuando se administra a un sujeto humano o no humano, para proveer un beneficio terapéutico, tal como mejora de los síntomas, desaceleración del progreso de la enfermedad o prevención de la enfermedad; por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad que responda a la inhibición de la actividad de la KMO y a la modulación de los metabolitos de la vía de la quinurenina (tales como quinurenina, ácido quinurénico, ácido antranílico, 3-OH-quinurenina, ácido 3-OH antranílico o ácido quinolínico). En algunas materializaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para tratar los síntomas de la vía neurodegenerativa o la enfermedad. En algunas materializaciones una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para reducir los signos o los efectos secundarios de una enfermedad neurodegenerativa. En algunas materializaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una entidad química es una cantidad suficiente para prevenir un aumento significativo o para aumentar significativamente o reducir significativamente el nivel de muerte de las células neuronales. En algunas materializaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una entidad química es una cantidad suficiente para prevenir un aumento significativo o para reducir significativamente el nivel de QUIN asociado con la muerte de las células neuronales. En algunas materializaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una entidad química es una cantidad suficiente para efectuar un aumento en el nivel de KYNA asociado con la muerte de las células neuronales. En algunas materializaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una entidad química es una cantidad suficiente para aumentar las propiedades anticonvulsantes y neuroprotectivas asociadas con bajos niveles de QUIN y altos niveles de KYNA. En algunas materializaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para modular un proceso inflamatorio en el cuerpo, incluso, sin

limitarse a ello, inflamación en el cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico o meninges. En algunas materializaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para modular la producción de citoquinas responsables del montaje de una eficiente respuesta inmunitaria (tales como IL-1 beta o TNF-alfa) o una cantidad suficiente para afectar la actividad proinflamatoria de los monocitos/macrófagos en la periferia o en el cerebro en condiciones donde la barrera sangre-cerebro está comprometida, tales como en la esclerosis múltiple).

[0057] En los métodos descritos en este documento para tratar un trastorno neurodegenerativo, una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad suficiente, cuando se le administra a un paciente, para disminuir de forma detectable el avance de la enfermedad neurodegenerativa o para evitar que el paciente al cual se le haya dado la entidad química presente síntomas de la enfermedad neurodegenerativa. En algunos métodos descritos en este documento para tratar una enfermedad neurodegenerativa, una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad suficiente para producir una disminución detectable en el nivel de muerte de las células neuronales. Por ejemplo, en algunas materializaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química descrita en este documento suficiente para disminuir significativamente el nivel de muerte neuronal al efectuar una disminución detectable en la cantidad de QUIN y un aumento en la cantidad de quinurenina, KYNA o ácido antranílico.

[0058] Además, se considera que una cantidad es una cantidad terapéuticamente eficaz si está caracterizada como tal por al menos uno de los anteriores criterios o condiciones experimentales, independientemente de cualesquier resultados inconsistentes o contradictorios bajo un conjunto diferente de criterios o condiciones experimentales.

[0059] El término "inhibición" indica una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o un proceso biológicos. "Inhibición de la actividad de la KMO" se refiere a una disminución en la actividad de la KMO como respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química descrita en este documento, relacionada con la actividad de la KMO en ausencia de al menos una entidad química. La disminución en la actividad puede

deberse a la interacción directa del compuesto con KMO o debido a la interacción de la(s) entidad(es) química(s) descritas en este documento con uno o más factores que, a su vez, afecten la actividad de la KMO. Por ejemplo, la presencia de la(s) entidad(es) química(s) puede disminuir la actividad de la KMO al unirse directamente a la KMO, causando (directa o indirectamente) que otro factor disminuya la actividad de la KMO o disminuyendo (directa o indirectamente) la cantidad de la KMO presente en la célula o el organismo.

[0060] "Inhibición de la actividad de la KMO" se refiere a una disminución en la actividad de la KMO como respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química descrita en este documento, relacionada con la actividad de la KMO en ausencia de al menos una entidad química. La disminución en la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con la KMO o con uno o más factores que, a su vez, afectan la actividad de la KMO.

[0061] "Inhibición de la actividad de la KMO" también se refiere a una inhibición observable de la producción de 3-HK y QUIN en un ensayo estándar tal como el ensayo descrito más adelante. La inhibición de la actividad de la KMO también se refiere a un aumento observable en la producción de KYNA. En algunas materializaciones, la entidad química descrita en este documento tiene un valor de IC_{50} [concentración inhibitoria media-máxima] menor o igual a 1 micromolar. En algunas materializaciones, la entidad química has un valor de IC_{50} menor o igual a menos de 100 micromolares. En algunas materializaciones, la entidad química tiene un valor de IC_{50} de menos o igual a 10 nanomolares.

[0062] "La actividad de la KMO" también incluye la activación, redistribución, reorganización o nivelación de una o más proteínas asociadas a la membrana de la KMO (tales como los receptores hallados en la mitocondria) o los sitios de unión pueden someterse a redistribución y nivelación que pueden iniciar la transducción de señales. Además, la actividad de la KMO puede modular la disponibilidad de la quinurenina, lo cual puede afectar la síntesis o la producción de QUIN, KYNA, ácido antranílico y/o 3-hidroxiquinurenina.

[0063] Una "enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de la KMO" es una enfermedad en la cual la inhibición de la KMO proporciona un beneficio terapéutico tal como mejora de los síntomas, disminución del avance de la

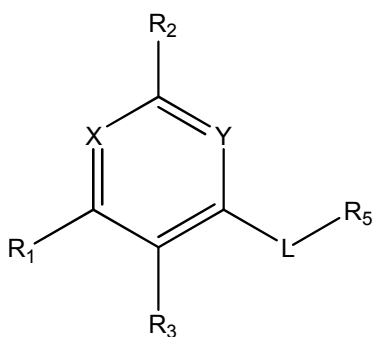
enfermedad, prevención o demora del inicio de la enfermedad, prevención o mejora de una respuesta inflamatoria o inhibición de la actividad anómala y/o la muerte de ciertos tipos de células (tales como las células neuronales).

[0064] "Tratamiento" o "tratar" se refieren a cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, incluso:

- a) evitar la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;
- b) inhibir el avance de la enfermedad;
- c) ralentizar o detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o
- d) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos.

[0065] "Sujeto" o "paciente" se refiere a un animal, tal como un mamífero, que ha sido o será el objeto del tratamiento, la observación o el experimento. Los métodos descritos en este documento pueden ser útiles tanto en terapia humana como en aplicaciones veterinarias. En algunas materializaciones, el sujeto es un mamífero; y en algunas materializaciones el sujeto es humano.

[0066] Se describe al menos una entidad química escogida de entre compuestos con la Fórmula I



Fórmula I

y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de ésta donde:

X y se escogen independientemente de entre –N– y –CH–, a condición de que al menos uno entre X y e es –N–;

R₁ es arilo o heteroarilo monociclo, cada uno de los cuales está substituido con

un primer grupo con la Fórmula –Z-R₆, donde

Z se escoge de entre –O–, –S–, –S(O)–, –S(O)₂–, –CR₁₁R₁₂–

,

– °CR₁₁R₁₂–, –NR₁₃–, –NR₁₃CR₁₁R₁₂–, –
CR₁₁R₁₂NR₁₃– y
–C(O)– donde R₁₁, R₁₂ y R₁₃ se escogen
independientemente de entre hidrógeno, alquilo
inferior, hidroxilo y alcoxi inferior,

R₆ se escoge de entre hidrógeno, C₁-C₆ alquilo
opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
sustituido, arilo opcionalmente sustituido,
heteroarilo opcionalmente sustituido y
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, a
condición de que, si Z es –O–, entonces R₆ no es
bencilo opcionalmente sustituido o piridilmetilo
opcionalmente sustituido, o

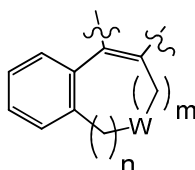
R₆ y R₁₃, tomados junto con el nitrógeno al cual están
unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5-7
miembros, opcionalmente sustituido, y

un segundo grupo escogido de entre halo y alquilo inferior
opcionalmente sustituido con halo, o

R₁ se escoge de entre 2,3-dihydrobenzofurano-5-ilo, croman-6-ilo, 1,3-
benzodioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 1,3-benzoxazol-
5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo,
benzotiofen-5-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzoimidazol-5-ilo,
benzofurano-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo, isoindolin-5-ilo,
benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilo,
imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, pirazol[1,5-a]piridin-5-ilo, quinolin-6-ilo,
quinazolin-6-ilo, quinazolin-7-ilo y quinoxalin-6-ilo, cada uno de los
cuales está opcionalmente sustituido,

o

R₁ y R₃, tomados junto con los átomos intervinientes, forman un anillo
bicíclico con la Fórmula



la cual está opcionalmente substituida, donde m es 0 ó 1 y n es 0 ó 1, a condición de que al menos uno entre m y n sea 1 y W sea –O– o –N(R₈)– donde R₈ es hidrógeno o alquilo inferior;

R₂ se escoge de entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente substituido;

R₃ se escoge de entre hidrógeno, halo, alquilo inferior opcionalmente substituido, hidroxilo, alcoxi inferior opcionalmente substituido y amino opcionalmente substituido;

L se escoge de entre –C(O)–, –C(O)O–, –C(O)N(R₄)–, –C(O)N(OR₇)–, –N(R₄)S(O)₂–, –S(O)₂N(R₄)–, y –C(O)N(R₄)–S(O)₂–;

R₄ se escoge entre hidrógeno y alquilo inferior;

R₅ se escoge de entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente substituido, arilo opcionalmente substituido, heteroarilo opcionalmente substituido, cicloalquilo opcionalmente substituido y heterocicloalquilo opcionalmente substituido; a condición de que, cuando L sea –N(R₄)S(O)₂–, entonces R₅ no sea hidrógeno, o

R₄ y R₅, tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, opcionalmente substituido, el cual está opcionalmente fusionado con un anillo cicloalquilo opcionalmente substituido, heterocicloalquilo opcionalmente substituido, arilo opcionalmente substituido o un anillo heteroarilo opcionalmente substituido; o

R₃ y R₅, tomados junto con los átomos intervinientes, forman un anillo de 5-7 miembros, opcionalmente substituido; y

R₇ se escoge entre hidrógeno y alquilo inferior;

a condición de que el compuesto con la Fórmula I no se escoja de entre éster metilo de ácido 6-(3-cloro-4-metil-fenil)-pirimidin-4-carboxílico;

ácido 6-(3-cloro-4-metil-fenil)-pirimidin-4-carboxílico;

éster metilo de ácido 6-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico; y

ácido 6-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico.

[0067] En algunas materializaciones, R₁ es fenilo substituido con un primer grupo con la Fórmula –Z-R₆ donde Z se escoge de entre –O–, –S–, –S(O)–, –S(O)₂– y –CR₁₁R₁₂–; y R₆ se escoge de

entre hidrógeno, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y

un segundo grupo escogido entre halo y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halo.

[0068] En algunas materializaciones, R₁ es piridinilo sustituido con un primer grupo con la Fórmula -Z-R₆ donde Z se escoge de entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -CR₁₁R₁₂-; y

R₆ se escoge de entre hidrógeno, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y un segundo grupo escogido de entre halo y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halo.

[0069] En algunas materializaciones, Z es -O-.

[0070] En algunas materializaciones, Z es -S-.

[0071] En algunas materializaciones, Z es -S(O)₂-.

[0072] En algunas materializaciones, Z es -CR₁₁R₁₂-.

[0073] En algunas materializaciones, R₆ se escoge de entre hidrógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo, isopropilo, (S)-sec-butilo, (R)-sec-butilo, ciclopropil, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-morfolin-4-il-etilo, 2-piperidin-1-il-etilo, pirrolidin-3-ilo y tetrahydro-furan-3-ilo.

[0074] En algunas materializaciones, R₁ se escoge de entre 3-cloro-4-ciclobutoxi-fenilo, 3-cloro-4-ciclopentilooxi-fenilo, 3-cloro-4-ciclopropoxi-fenilo, 3-cloro-4-isopropoxi-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, [4-cloro-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilo, 3-cloro-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilo, 3-cloro-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenilo, 4-(S)-sec-butoxi-3-cloro-fenilo, 4-(R)-sec-butoxi-3-cloro-fenilo, 4-cloro-3-(tetrahydro-furan-3-il-oxi)-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo, 3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-cloro-4-isopropilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo y 3-fluoro-4-isopropilfenilo, 3,4-bis(metilsulfanil)fenilo, 3,4-bis(metilsulfonil)fenilo, 3,4-bis(trifluorometoxi)fenilo, 3-cloro-4-(difluorometoxi)fenilo, 3-cloro-4-(metilsulfanil)fenilo, 3-cloro-4-(metilsulfonil)fenilo, 3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropoximetil)fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropilmetil)fenilo, 3-cloro-4-

(ciclopropansulfinil)fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropansulfonil)fenilo, 3-cloro-4-[ciclopropil(hidroxi)metil]fenilo, 3-cloro-4-(1-ciclopropoxietil)fenilo, 3-cloro-4-ciclopropancarbolilfenilo, 3-cloro-4-ciclopropilfenilo, 4-(aciridin-1-ilometil)-3-clorofenilo, 3-cloro-4-[(dimetilamin)metil]fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropilamin)fenilo, 3-cloro-4-[ciclopropil(metil)amin]fenilo, 3-cloro-4-[(ciclopropilamin)metil]fenilo, 3-cloro-4-[[ciclopropil(metil)amin]metil]fenilo, 3-cloro-4-(1-metoxiciclopropil)fenilo, 4-cloro-3-[(1,1,1 a trifluoropropan-2-il)oxi]fenilo, 4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-(2-metilpropoxi)fenilo, 4-cloro-3-(propan-2-iloxi)fenilo, 4-cloro-3-(propan-2-iloxi)fenilo, 4-cloro-3-metoxifenilo, 4-cloro-3-ciclopropoxifenil y 3-cloro-4-[[1-(morfolin-4-il)propan-2-il]oxi]fenil.

[0075] En algunas materializaciones, R₁ se escoge de entre 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilo, 3-cloro-4-ciclobutoxi-fenilo, 3-cloro-4-ciclopropoxi-fenilo, 3-cloro-4-isopropoxi-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenilo, 4-(S)-sec-butoxi-3-cloro-fenilo, 4-(R)-sec-butoxi-3-cloro-fenilo, 4-cloro-3-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo, 3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-cloro-4-isopropilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenil y 3-fluoro-4-isopropilfenilo, 3,4-bis(trifluorometoxi)fenilo, 3-cloro-4-(difluorometoxi)fenilo, 3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropoximetil)fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropilmetil)fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropansulfinil)fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropansulfonil)fenilo, 3-cloro-4-[ciclopropil(hidroxi)metil]fenilo, 3-cloro-4-(1-ciclopropoxietil)fenilo, 3-cloro-4-ciclopropancarbolilfenilo, 3-cloro-4-ciclopropilfenilo, 4-(aciridin-1-ilometil)-3-clorofenilo, 3-cloro-4-[(dimetilamin)metil]fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropilamin)fenilo, 3-cloro-4-[ciclopropil(metil)amin]fenilo, 3-cloro-4-[(ciclopropilamin)metil]fenilo, 3-cloro-4-[[ciclopropil(metil)amin]metil]fenilo, 3-cloro-4-(1-metoxiciclopropil)fenilo, 4-cloro-3-[(1,1,1 a trifluoropropan-2-il)oxi]fenilo, 4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-(2-metilpropoxi)fenilo, 4-cloro-3-(propan-2-iloxi)fenilo, 4-cloro-3-(propan-2-iloxi)fenilo, 4-cloro-3-metoxifenil y 4-cloro-3-ciclopropoxifenil.

[0076] En algunas materializaciones, R₁ se escoge de entre 1,3-benzodioxol-5-ilo, croman-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofurano-5-ilo, benzofurano-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, 1,3-

benzoxazol-6-ilo, quinolin-6-ilo y pirazol[1,5-a]piridin-5-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o dos grupos escogidos de entre halo, alquilo inferior opcionalmente substituido con halo, cicloalquilo y alcoxi inferior opcionalmente substituido con halo.

[0077] En algunas materializaciones, R_1 se escoge de entre 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo, 8-cloro-croman-6-ilo, 7-cloro-benzofurano-5-ilo, 7-cloro-2-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilo, 7-cloro-2-metil-1,3-benzoxazol-5-ilo, 7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo, 7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo, 7-cloro-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-5-ilo, 8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, 4-cloro-1,3-benzoxazol-6-ilo, quinolin-6-ilo y pirazol[1,5-a]piridin-5-ilo.

[0078] En algunas materializaciones, R_1 se escoge de entre 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo, 8-cloro-croman-6-ilo, 7-cloro-benzofurano-5-ilo, 7-cloro-2-metil-1,3-benzoxazol-5-ilo, 7-cloro-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-5-ilo, 8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, 4-cloro-1,3-benzoxazol-6-ilo, quinolin-6-ilo y pirazol[1,5-a]piridin-5-ilo.

[0079] En algunas materializaciones, R_2 es hidrógeno.

[0080] En algunas materializaciones, R_2 es alquilo inferior.

[0081] En algunas materializaciones, R_2 es metilo o etilo.

[0082] En algunas materializaciones, R_2 es metilo.

[0083] En algunas materializaciones, R_3 es hidrógeno.

[0084] En algunas materializaciones, R_3 es flúor o cloro.

[0085] En algunas materializaciones, R_3 es metilo.

[0086] En algunas materializaciones, R_3 es $-\text{CH}_2\text{OH}$.

[0087] En algunas materializaciones, X es $-\text{N}-$.

[0088] En algunas materializaciones, Y es $-\text{N}-$.

[0089] En algunas materializaciones, X y Y son $-\text{N}-$.

[0090] En algunas materializaciones. L es $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$.

[0091] En algunas materializaciones. L es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_4)-$.

[0092] En algunas materializaciones. L es $-\text{N}(\text{R}_4)\text{S}(\text{O})_2-$.

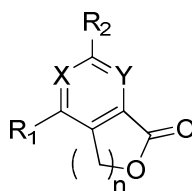
[0093] En algunas materializaciones, R_4 es hidrógeno.

[0094] En algunas materializaciones, R_5 es alquilo inferior.

[0095] En algunas materializaciones, R_5 es hidrógeno.

[0096] En algunas materializaciones, R_4 y R_5 , tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5-7 miembros, opcionalmente substituido. En algunas materializaciones, R_4 y R_5 , tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo escogido de entre 3-oxopiperacina-1-ilo, 5,6-dihidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]piracina-7(8H)-ilo, 4-oxohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, piperidina-1-ilo, acetidina-3-ilo, 5-oxo-1,4-diazepan-1-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]piracina-7(8H)-ilo, 3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-ilo, 7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo, 4-oxohexahidropirrol[1,2-a]piracina-2(1H)-ilo, 4-oxodihidro-1H-pirido[1,2-a]piracina-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-ilo, pirrolidina-1-ilo, 1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazina-5-ilo, 5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidina-6-ilo, 5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridina-6-ilo y 2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazol[3,4-c]piridina-6-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido. En algunas materializaciones, los substituyentes opcionales son uno o dos grupos escogidos independientemente de entre halo, alquilo inferior opcionalmente substituido con halo, cicloalquilo y alcoxi inferior opcionalmente substituido con halo.

[0097] Además, se describe al menos una entidad química escogida de entre compuestos con la Fórmula II



Fórmula II

y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de ésta, donde n se escoge entre 1 y 2 y donde R_1 , R_2 , X y Y son como se ha descrito para compuestos con la Fórmula I.

[0098] En algunas materializaciones, n es 1. En algunas materializaciones, n es 2.

[0099] Además, se describe un compuesto escogidos de entre ácido 6-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-pirimidina-4-carboxílico, ácido 6-(3-Amino-4-cloro-fenil)-pirimidina-4-carboxílico, ácido 6-[4-Cloro-3-(tetrahydro-furan-3-iloxi)-fenil]-pirimidina-4-carboxílico,

ácido 6-[4-Cloro-3-(tetrahydro-furan-3-iloxi)-fenil]-pirimidin-4-carboxílico piridin-3-
 iloamida,
 ácido 6-[4-Cloro-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-4-carboxílico piridin-3-il-
 amida,
 ácido 6-(3-Cloro-4-isopropilo-fenil)-pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-2-metil-pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-2-metil-pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-(3-Cloro-4-ciclopentilooxi-fenil)-pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-(3-Fluoro-4-isopropilo-fenil)-pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-(4-(R)-sec-Butoxi-3-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-(4-(S)-sec-Butoxi-3-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-(3-Cloro-4-ciclopropoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-[3-Cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 4-(3-Cloro-4-ciclopropoxi-fenil)-piridin-2-carboxílico,
 ácido 6-(4-(R)-sec-Butoxi-3-cloro-fenil)-piridin-4-carboxílico,
 ácido 6-(4-(S)-sec-Butoxi-3-cloro-fenil)-piridin-4-carboxílico,
 ácido 4-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-piridin-2-carboxílico,
 ácido 4-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-2-carboxílico,
 ácido 6-(3-Cloro-4-ciclobutoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-[3-Cloro-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-Quinolin-6-il-pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-(8-Cloro-croman-6-il)-pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-(7-Cloro-benzofurano-5-il)-pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-[3-Cloro-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-(8-cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)pirimidin-4-carboxílico,
 6-(8-cloroquinolin-6-il)pirimidin-4-carboxilato,
 N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida,
 N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)pirimidin-4-il]-4-fluorobenceno-1-sulfonamida,
 N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)pirimidin-4-il]-4-(trifluorometoxi)benceno-1-
 sulfonamida,

N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)pirimidin-4-il]-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida,
 N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)pirimidin-4-il]-2-fluorobenceno-1-sulfonamida,
 N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)pirimidin-4-il]ciclopropansulfonamida,
 6-(8-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)pirimidin-4-carboxilato,
 6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-5-metilpirimidin-4-carboxilato,
 6-{3-cloro-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}pirimidin-4-carboxilato,
 6-[3-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]pirimidin-4-carboxilato,
 6-[3-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil]pirimidin-4-carboxilato,
 4-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-5H,7H-furo[3,4-d]pirimidin-7-ona,
 ácido 6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-5-(hidroximetil)pirimidin-4-carboxílico,
 4-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-5H,6H,8H-pirano[3,4-d]pirimidin-8-ona,
 [(2R,3S,4S,5R)-3,4,5,6-tetrahidroxioxan-2-il]metil 6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)pirimidin-4-carboxilato,
 ácido 6-(3-cloro-4-{[1-(morfolin-4-il)propan-2-il]oxi}fenil)pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-[3-cloro-4-(ciclopropoximetil)fenil]pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-[3-cloro-4-(ciclopropilmetil)fenil]pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-[3-cloro-4-(ciclopropilsulfanil)fenil]pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-[3-cloro-4-(ciclopropansulfenil)fenil]pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-[3-cloro-4-(ciclopropansulfonil)fenil]pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[ciclopropil(hidroxi)metil]fenil}pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-[3-cloro-4-(1-ciclopropoxietil)fenil]pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-(3-cloro-4-ciclopropancarboxilofenil)pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-(3-cloro-4-ciclopropilfenil)pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-[4-(aciridin-1-ilometil)-3-clorofenil]pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[(dimetilamin)metil]fenil}pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-[3-cloro-4-(ciclopropilamin)fenil]pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[ciclopropil(metil)amin]fenil}pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[(ciclopropilamin)metil]fenil}pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-(3-cloro-4-{[ciclopropil(metil)amin]metil}fenil)pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-(7-cloro-2-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-[3-cloro-4-(furan-2-il)fenil]pirimidin-4-carboxílico,
 ácido 6-[3-cloro-4-(1-metoxiciclopropil)fenil]pirimidin-4-carboxílico,

ácido 6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-cloro-2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)pirimidin-4-
 carboxílico,
 ácido 6-(7-cloro-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-{8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilo}pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(4-cloro-1,3-benzoxazol-6-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(quinolin-6-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-{pirazol[1,5-a]piridin-5-ilo}pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(4-cloro-3-ciclopropoxifenil)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(4-cloro-3-metoxifenil)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-[4-cloro-3-(propan-2-iloxi)fenil]pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-[4-cloro-3-(2-metilpropoxi)fenil]pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-{4-cloro-3-[(1,1,1 a trifluoropropan-2-il)oxi]fenil}pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-clorobenzo[b]tiofen-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-clorobenzo[d]tiazol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-clorobenzo[d]oxazol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-cloro-2,3,3a,7a-tetrahidrobenzofurano-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-cloro-3a,7a-dihidro-1H-indol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-cloro-1-metil-3a,7a-dihidro-1H-indazol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(8-cloroquinazolin-6-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(5-cloroquinazolin-7-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(8-cloroquinoxalin-6-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(8-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-cloro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(3-cloro-4-(1-metilciclopropil)fenil)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(3-cloro-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)pirimidin-4- carboxílico,

ácido 6-(3-cloro-4-(3-metiloxetan-3-il)fenil)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(3-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(3-cloro-4-(pirrolidin-3-il)fenil)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(3-cloro-4-(pirrolidin-2-il)fenil)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(3-cloro-4-(1H-imidazol-2-il)fenil)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(3-cloro-4-(1H-pirrol-2-il)fenil)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(4-terc-butilo-3-clorofenil)pirimidin-4- carboxílico, y
 ácido 7-cloro-8-ciclopropoxi-5H-cromeno[4,3-d]pirimidin-4- carboxílico.

o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptables de éstos

[00100]

Además, se describe un compuesto escogidos de entre

ácido 6-[3-cloro-4-(metilsulfanil)fenil]pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-[3-cloro-4-(metilsulfinil)fenil]pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-[3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[ciclopropil(hidroxi)metil]fenil}pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(3-cloro-4-ciclopropancarboxilofenil)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-[3-cloro-4-(metoximetil)fenil]pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-[3-cloro-4-(1-metoxietil)fenil]pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[(dimetilamin)metil]fenil}pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-[3-cloro-4-(ciclopropilamin)fenil]pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[ciclopropil(metil)amin]fenil}pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(3-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-cloro-2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(8-cloroquinoxalin-6-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-cloro-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(4-cloro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)pirimidin-4-
 carboxílico,
 ácido 6-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 4-(3,4-diclorofenil)-5-metilpiridin-2- carboxílico,
 ácido 6-(3-cloro-4-{[1-(morfolin-4-il)propan-2-il]oxi}fenil)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-[3-cloro-4-(ciclopropoximetil)fenil]pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-[3-cloro-4-(ciclopropilmetil)fenil]pirimidin-4- carboxílico,

ácido 6-[3-cloro-4-(1-ciclopropoxietil)fenil]pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(3-cloro-4-ciclopropilfenil)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-[4-(aciridin-1-ilometil)-3-clorofenil]pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[(ciclopropilamin)metil]fenil}pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(3-cloro-4-{[ciclopropil(metil)amin]metil}fenil)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-cloro-2-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-[3-cloro-4-(furan-2-il)fenil]pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-[3-cloro-4-(1-metoxiciclopropil)fenil]pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-{8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilo}pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(4-cloro-1,3-benzoxazol-6-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(quinolin-6-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-{pirazol[1,5-a]piridin-5-ilo}pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(4-cloro-3-ciclopropoxifenil)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(4-cloro-3-metoxifenil)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-[4-cloro-3-(propan-2-ilo)fenil]pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-[4-cloro-3-(2-metilpropoxi)fenil]pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-{4-cloro-3-[(1,1,1 a trifluoropropan-2-il)oxi]fenil}pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-clorobenzo[b]tiofen-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-clorobenzo[d]tiazol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-clorobenzo[d]oxazol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-cloro-3a,7a-dihidro-1H-indol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-cloro-1-metil-3a,7a-dihidro-1H-indazol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(8-cloroquinazolin-6-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(5-cloroquinazolin-7-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(7-cloro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(3-cloro-4-(1-metilciclopropil)fenil)pirimidin-4- carboxílico,
 ácido 6-(3-cloro-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)pirimidin-4- carboxílico,

ácido 6-(3-cloro-4-(3-metiloxetan-3-il)fenil)pirimidin-4- carboxílico,
ácido 6-(3-cloro-4-(pirrolidin-2-il)fenil)pirimidin-4- carboxílico,
ácido 6-(3-cloro-4-(1H-imidazol-2-il)fenil)pirimidin-4- carboxílico,
ácido 6-(3-cloro-4-(1H-pirrol-2-il)fenil)pirimidin-4- carboxílico,
ácido 6-(4-terc-butilo-3-clorofenil)pirimidin-4- carboxílico, y
ácido 7-cloro-8-ciclopropoxi-5H-cromeno[4,3-d]pirimidin-4- carboxílico,
o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptables de éstos.

[00101] Los métodos para obtener las entidades químicas descritas en este documento serán evidentes para quienes tengan un conocimiento ordinario de la técnica, y procedimientos adecuados se describen, por ejemplo, en los siguiente ejemplos y en las referencias citadas en este documento.

[00102] Se ofrece un método para inhibir la actividad catalizadora de la KMO, que consiste en poner dicha KMO en contacto con una cantidad eficaz de al menos una entidad química descrita en este documento.

[00103] Además, se describe un método de tratamiento de un estado o un trastorno mediados por la actividad de la KMO en un sujeto que necesite dicho tratamiento, que consiste en administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en este documento.

[00104] Además, se describe un método de tratamiento de una patología neurodegenerativa mediada por la actividad de la KMO en un sujeto que necesite dicho tratamiento, que consiste en administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en este documento.

[00105] Además, se describe a método para tratar trastornos mediados (al menos en parte) por la presencia de 3-OH-KYN, QUIN y/o KYNA. Además, se describe un método de tratamiento de un estado degenerativo o inflamatorio en el cual están involucrados un aumento de la síntesis en el cerebro de QUIN, 3-OH-KYN o un aumento en la liberación de GLU, los cuales pueden ocasionar daño neuronal.

[00106] Dichas enfermedades incluyen, por ejemplo, la enfermedad de Huntington y otros trastornos de la poliglutamina, tales como ataxias espinocerebelosas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades o

trastornos psiquiátricos o neurológicos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, neurodegeneración inducida por traumatismo, síndrome neurológico de alta presión, distonía, atrofia olivopontocerebelosa, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, epilepsia, consecuencias de embolias, isquemia cerebral, trastornos isquémicos, incluso embolia (isquemia focal), hipoxia, demencia multiinfarto, consecuencias de traumatismo o daño cerebral, daño a la médula espinal, demencia tal como demencia senil y complejo SIDA-demencia, encefalopatía inducida por el SIDA, otras encefalopatías relacionadas con infecciones, meningitis viral o bacteriana, enfermedades infecciosas causadas por parásitos virales, bacterianos y de otros tipos, por ejemplo, infecciones generales del sistema nervioso central (SNC) tales como virales, bacterianas o por parásitos, por ejemplo, poliomyelitis, enfermedad de Lyme (infección por *Borrelia burgdorferi*), shock séptico y malaria, cánceres, cánceres con localización cerebral, encefalopatía hepática, lupus sistémico, analgesia y síntomas de abstinencia de opiáceos, comportamiento alimentario, trastornos psiquiátricos, tales como insomnio, depresión, esquizofrenia, déficit grave en la memoria de trabajo, déficit grave en la memoria de almacenamiento a largo plazo, disminución de la cognición, déficit grave de atención, déficit grave del funcionamiento ejecutivo, lentitud en el proceso de información, lentitud en la actividad neuronal, ansiedad, trastornos de ansiedad generalizados, ansiedad por pánico, trastornos obsesivos compulsivos, fobia social, ansiedad de rendimiento, trastorno de estrés postraumático, reacción de estrés agudo, reacción por ajuste, trastorno de ansiedad por separación, ansiedad por abstinencia alcohólica, trastornos depresivos, trastornos del cerebro en desarrollo o envejecido, diabetes y complicaciones de ésta, síndrome de Tourette, síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, trastornos que ocasionan deterioro grave y pervasivo en el pensamiento y los sentimientos, el lenguaje y la capacidad de relacionarse con los demás, trastornos del estado de ánimo, trastornos psicológicos caracterizados por anomalías del estado emocional, tales como, sin limitarse a éstos, trastorno bipolar, depresión unipolar, depresión mayor, depresión endógena, depresión involutiva, depresión reactiva, depresión psicótica, depresión causada por condiciones médicas subyacentes,

trastornos depresivos, trastornos ciclotímicos, trastornos distímicos, trastornos del estado de ánimo debidos a estado médico general, trastornos no especificados del estado de ánimo y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias. Dichas enfermedades también incluyen, por ejemplo, pancreatitis aguda necrotizante. SIDA (enfermedad), analgesia, meningitis aséptica, enfermedad cerebral, por ejemplo, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Asperger, síndrome de Rett, trastornos generales del desarrollo, enfermedad cerebral relacionada con el envejecimiento y enfermedad cerebral del desarrollo, síndrome de agotamiento profesional, envenenamiento por monóxido de carbono, paro o insuficiencia cardíacos y shock hemorrágico (isquemia cerebral total), formación de cataratas y envejecimiento del ojo, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad cerebrovascular, síndrome de fatiga crónica, estrés crónico, trastornos cognitivos, trastornos convulsivos tales como variantes de la epilepsia tónico-clónica (grand mal) y la epilepsia de ausencia (petit mal) y epilepsia parcial compleja, diabetes mellitus, enfermedad del sistema nervioso (por ejemplo, discinesia, trastornos del movimiento inducidos por l-dopa, drogadicción, dolor y cataratas), drogodependencia, abstinencia de las drogas, trastornos alimentarios, síndrome de Guillain Barr y otras neuropatías, encefalopatía hepática, enfermedad inmunitaria, trastornos inmunitarios y tratamiento terapéutico dirigido a la modificación de las respuestas biológicas (por ejemplo, administraciones de interferones o interleuquinas), inflamación (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), trastornos inflamatorios de los sistemas nerviosos central y/o periférico, lesión (traumatismo, politraumatismo), trastornos mentales y conductuales, enfermedad metabólica, enfermedades o trastornos dolorosos seleccionados de un grupo de dolor inflamatorio, dolor neuropático o migraña, alodinia, dolor por hiperalgesia, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con neuropatía diabética, fallo multiorgánico, cercanía de ahogamiento, necrosis, neoplasmas del cerebro, trastornos neoplásico, incluso linfomas y otros trastornos malignos de la sangre, enfermedad del sistema nervioso (síndrome neurológico de alta presión, infección), adicción a la nicotina y otros trastornos adictivos, incluso alcoholismo, dependencia de cannabis, benzodiacepinas, barbitúricos, morfina y cocaína, cambios en el apetito, trastornos del sueño, cambios en el patrón de sueño, falta

de energía, fatiga, baja autoestima, autorreproches, culpa inapropiada, frecuentes pensamientos de muerte o suicidio, planes o intentos de cometer suicidio, sentimientos desesperanza y falta de valor personal, agitación o retardo psicomotor, disminución de la capacidad para pensar, la concentración o las decisiones, como agentes neuroprotectores, dolor, trastorno de estrés postraumático, sepsis, enfermedad de la médula espinal, ataxia espinocerebelosa, lupus eritematoso sistémico, daño por traumatismo del cerebro y la médula espinal y síndromes de temblor y diferentes trastornos del movimiento (discinesia). Desequilibrio, bradicinesia, rigidez, temblor, cambio en el habla, pérdida de expresión facial, micrografía, dificultad para tragar, babeo, demencia, confusión, miedo, disfunción sexual, trastorno del lenguaje, discapacidad para la toma de decisiones, arrebatos violentos, agresividad, alucinaciones, apatía, deterioro del pensamiento abstracto.

[00107] Dichas enfermedades incluyen, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, lo cual se refiere a enfermedades y trastornos del corazón y el sistema circulatorio. Estas enfermedades a menudo se asocian con dislipoproteinemias y/o dislipidemias. Las enfermedades cardiovasculares incluyen, mas no se limitan a ello, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto al miocardio y falla cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca coronaria, hipertensión e hipotensión.

[00108] Otras de estas enfermedades incluyen enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno, en las cuales las células de varios tejidos y órganos exhiben patrones anormales de crecimiento, proliferación, migración, señalización, senectud y muerte. Generalmente la enfermedad hiperproliferativa se refiere a enfermedades y trastornos asociados con la proliferación descontrolada de células, incluso, sin limitarse a ello, crecimiento incontrolado de células de tejidos y órganos que resultan en cánceres y tumores benignos. Los trastornos hiperproliferativos asociados con células endoteliales pueden resultar en enfermedades de angiogénesis tales como angiomas, endometriosis, obesidad, degeneración macular relacionada con el envejecimiento y varias retinopatías, así como la proliferación de células endoteliales y de la musculatura lisa que causan restenosis como consecuencia de la colocación de stents en el tratamiento de la aterosclerosis. Los trastornos

hiperproliferativos que involucran fibroblastos (es decir, fibrogénesis) incluyen, mas no se limitan a ello, trastornos de cicatrización excesiva (es decir, fibrosis) tales como degeneración macular relacionada con el envejecimiento, remodelación y falla cardíacas asociadas con el infarto al miocardio, sanación excesiva de heridas, tal como ocurre comúnmente como consecuencia de cirugía o lesión, queloides y tumores fibroides y colocación de stents.

[00109] Otras enfermedades incluyen rechazo de trasplante (supresión de células T) e injerto versus contra enfermedad huésped, enfermedad renal crónica, trastornos inflamatorios sistémicos, trastornos inflamatorios del cerebro, incluso malaria y tripanosomiasis africana, embolia y meningitis neumocócica.

[00110] Además, se ofrecen el métodos de tratamiento en los cuales al menos una entidad química descrita en este documento es el único agente activo administrado al sujeto y también incluye métodos de tratamiento en los cuales, al menos una entidad química descrita en este documento se le da al sujeto en combinación con uno o más agente activos adicionales.

[00111] En general, las entidades químicas descritas en este documento deberá administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de la modalidades de administración aceptadas para agentes que sirven utilidades similares. La cantidad real del compuesto, es decir, el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad que deba tratarse, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y la forma de administración y otros factores bien conocidos por el experto en la materia. El fármaco puede administrarse al menos una vez al día, tal como una vez o dos veces al día.

[00112] En algunas materializaciones, las entidades químicas descritas en este documento se administran como una composición farmacéutica. En consecuencia, se ofrecen las composiciones farmacéuticas que contienen al menos una entidad química descrita en este documento, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, escogido de entre portadores, adyuvantes y excipientes.

[00113] Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben ser de pureza suficientemente alta y toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para su administración al animal bajo tratamiento. El vehículo puede ser inerte o

puede poseer beneficios farmacéuticos. La cantidad de vehículo empleado en conjunto con la entidad química es suficiente para ofrecer una cantidad práctica de material para administración por dosis unitaria de la entidad química.

[00114] Ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables o componentes de éstos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidonas, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites sintéticos; aceites vegetales, tales como aceite de maní, aceite de semillas de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de oliva y aceite de maíz; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido algínico; soluciones amortiguadoras de fosfato; emulsificadores, tales como *the TWEENS*; agentes humectantes, tales como lauril sulfato de; agentes colorantes; agentes aromatizantes; agentes de tabletas; estabilizadores; antioxidantes; preservativos; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica y soluciones amortiguadoras de fosfato.

[00115] Se pueden incluir agentes activos opcionales en una composición farmacéutica, lo cual no interfiere substancialmente con la actividad de la entidad química descrita en este documento.

[00116] Concentraciones eficaces de al menos una entidad química descrita en este documento se mezclan con un vehículo adecuado farmacéuticamente aceptable. En los casos en los cuales la entidad química muestra insuficiente solubilidad, se pueden usar métodos para solubilizar los compuestos. Dichos métodos son conocidos por quienes tengan experiencia en esta técnica e incluyen, mas no se limitan a ello, el uso de cosolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de surfactantes, tales como *TWEEN* o disolución en bicarbonato de sodio acuoso.

[00117] Al mezclar o agregar una entidad química descrita en este documento, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión, etc. La forma de la mezcla resultante depende un número de factores, incluso el modo de administración intentado y la solubilidad de la entidad química en el vehículo escogido. La concentración eficaz suficiente para mejorar los síntomas

de la enfermedad tratada puede terminarse empíricamente.

[00118] Las entidades químicas descritas en este documento pueden administrarse oralmente, tópicamente, parenteralmente, por vía intravenosa, mediante inyección intramusculares, mediante inhalación o rociado, sublingualmente, por vía transdérmica, a través de administración bucal, linealmente, como solución oftálmica o por otros medios, en formulaciones unitarias de dosificación.

[00119] Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para uso oral, tal como, por ejemplo, tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o suaves o jarabes o elíxires. Las composiciones farmacéuticas ideadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de las composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, tales como agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, a fin de suministrar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. En algunas materializaciones, las composiciones farmacéuticas orales contienen entre 0,1 y 99% de al menos una entidad química descrita en este documento. En algunas materializaciones, las composiciones farmacéuticas orales contienen al menos 5% (peso %) de al menos una entidad química descrita en este documento. Algunas materializaciones contienen de 25% de a 50% ó de 5% de a 75 % de al menos una entidad química descrita en este documento.

[00120] Las composiciones farmacéuticas administradas oralmente también incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, polvos, gránulos, elíxires, tinturas, jarabes, etc. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de dichas composiciones son bien conocidos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas orales pueden contener preservativos, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina, agentes de enmascaramiento del sabor y agentes colorantes.

[00121] Los componentes típicos de portadores para jarabes, elíxires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Los jarabes y elíxires pueden

formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas composiciones farmacéuticas también pueden contener un emoliente.

[00122] Las entidades químicas descritas en este documento pueden incorporarse a preparaciones líquidas orales tales como suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, por ejemplo. Además, las composiciones farmacéuticas que contienen estas entidades químicas pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes suspensores (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/azúcar, jarabe, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o acacia), vehículos no acuosos, los cuales pueden incluir aceites comestibles (por ejemplo, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres de sililo, propilenglicol y alcohol etílico) y preservativos (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico).

[00123] Para una suspensión, los agentes suspensores típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, Avicel RC-591, tragacanto y alginato de sodio; los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y los preservativos típicos incluyen metil parabeno y benzoato de sodio.

[00124] Las suspensiones acuosas contienen el(los) material(es) activo(s) mezclado(s) con excipientes adecuados para la fabricación de las suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidropropilometilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; agentes dispersantes o humectantes; pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como sustituto de sorbitol polioxietileno o productos de condensación de óxido de

etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, sustituto de sorbitán polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más preservativos, por ejemplo, etilo o p-hidroxibenzoato de n-propilo .

[00125] Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesador, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes tales como los indicados anteriormente y agentes aromatizantes pueden agregarse para obtener preparaciones orales palatables. Estas composiciones farmacéuticas pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

[00126] Las composiciones farmacéuticas también puede ser en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de maní o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados puede ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, soya, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo, monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato polioxietileno de sorbitán.

[00127] Polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersable o humectante, un agente de suspensión y uno o más preservativos. Agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados se ejemplifican con los mencionados anteriormente.

[00128] Las tabletas generalmente conforman adyuvantes convencionales farmacéuticamente aceptables como diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; desintegrantes tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y

talco. Deslizantes tales como dióxido de silicio pueden usarse para mejorar las características de flujo de la mezcla de polvo. Agentes colorantes, tales como los colorantes de FDyC, se pueden agregar para el aspecto. Edulcorantes y agentes aromatizantes, tales como aspartamo, sacarina, mentol, menta y sabores de frutas, pueden ser útiles adyuvantes para tabletas masticables. Las cápsulas (incluso formulaciones de liberación prolongada y de liberación sostenida) generalmente contienen uno o más de los diluyentes sólidos descritos anteriormente. La selección de los componentes del portador a menudo depende consideraciones secundarias como sabor, costo y estabilidad de almacenamiento.

[00129] Dichas composiciones farmacéuticas también pueden recubrirse mediante métodos convencionales, generalmente con recubrimientos dependientes del pH o del tiempo, de forma tal que la entidad química se libere en el tracto gastrointestinal, en las proximidades de la aplicación tópica deseada o en varias horas para alargar la acción deseada. Dichas formas de dosificación generalmente incluyen, mas no se limitan a ello, uno o más entre acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, Recubrimientos Eudragit®, ceras y goma laca.

[00130] Las composiciones farmacéuticas para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, calcio fosfato o caolín o como cápsulas de gelatina suave donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

[00131] Las composiciones farmacéuticas puede ser en forma de una suspensión estéril inyectable, acuosa u oleaginoso. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un vehículo no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos,

estériles, se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Con este fin, cualquier aceite fijo blando puede emplearse, incluso monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como el ácido oleico pueden ser útiles en la preparación de inyectables.

[00132] Las entidades químicas descritas en este documento pueden administrarse parenteralmente en un medio estéril. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intratecal o técnicas de infusión. Dependiendo del vehículo y la concentración utilizados, las entidades químicas descritas en este documento pueden o bien suspenderse o disolverse en el vehículo. Ventajosamente, adyuvantes tales como anestésicos locales, preservativos y agentes amortiguadores pueden disolverse en el vehículo. En muchas de las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral, el portador contiene al menos 90% de En peso de la composición total. En algunas materializaciones, el portador para la administración parenteral se escoge de entre propilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol y aceite de ajonjolí.

[00133] Las entidades químicas descritas en este documento también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones farmacéuticas pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinarias y líquido a temperatura rectal y, en consecuencia, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

[00134] Las entidades químicas descritas en este documento pueden formularse para aplicación local o tópica, tales como para aplicación tópica a la piel y las membranas mucosas, tales como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para aplicación en los ojos. Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden ser de cualquier forma incluso, por ejemplo, soluciones, cremas, ungüentos, geles, lociones, leches, limpiadores, humectantes, aerosoles, parches cutáneos, etc.

[00135] Dichas soluciones pueden formularse como soluciones isotónicas a 0,01% -10% , pH 5-7, con sales adecuadas. Las entidades químicas descritas en este documento también pueden formularse para administración transdérmica

como un parche transdérmico.

[00136] Las composiciones farmacéuticas tópicas que contengan al menos una entidad química descrita en este documento pueden mezclarse con una variedad de materiales portadores bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, agua, alcoholes, gel de aloe vera, alantoína, glicerina, aceites de vitaminas A y E, aceite mineral, propilenglicol, propionato de PPG-2 miristilo, etc.

[00137] Otros materiales adecuados para uso en portadores tópicos incluyen, por ejemplo, emolientes, el solventes, humectantes, espesadores y polvos. Ejemplos de cada uno de estos tipos de materiales, los cuales pueden usarse solos o como mezclas de uno o más materiales, son los siguientes:

[00138] Los emolientes representativos incluyen alcohol estearílico, monorricinoleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, propan-1,2-diol, butan-1,3-diol, aceite de visón, alcohol cetílico, isoestearato de isopropilo, ácido esteárico, palmitato de iso-butilo, estearato de esocetilo, alcohol oleico, laurato de isopropilo, laurato de hexilo, oleato de cilo, octadecan-2-ol, isoalcohol cetílico, palmitato de cetilo, dimetilpolisiloxano, sebacato de di-n-butilo, mistirato de iso-propilo, palmitato de isopropilo, estearato de iso-propilo, estearato de butilo, polietilenglicol, trietilenglicol, lanolina, aceite de ajonjolí, aceite de coco, aceite de maní, aceite de ricino, alcoholes de lanolina acetilados, petróleo, aceite mineral, miristato de butilo, ácido isoesteárico, ácido palmítico, linoleato de isopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, oleato de cilo y miristato de miristilo; propelentes, tales como propano, butano, iso-butano, dimetil éter, dióxido de carbono y óxido nitroso; el solventes, tales como alcohol etílico, cloruro de metileno, iso-propanol, aceite de ricino, éter monobutílico del dietilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano; humectantes, tales como glicerina, sorbitol, 2-pirrolidon-5-carboxilato de sodio, colágeno soluble, ftalato dibutilo y gelatina; y polvos, tales como tiza, talco, tierra de batán, caolín, almidón, gomas, dióxido de silicio coloidal, poliacrilato de sodio, esmectitas de amonio tetra alquilo, esmectitas de tri-aril-alquilamonio, silicato de magnesio aluminio químicamente modificado, arcilla de montmorillonita modificada orgánicamente, silicato de aluminio hidratado, sílice ahumado, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa de sodio y monoestearato de etilenglicol.

[00139] Las entidades químicas descritas en este documento también pueden administrarse tópicamente en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilaminares, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse de una variedad de fosfolípidos, tales como el colesterol, la estearilamina o las fosfatidilcolinas.

[00140] Otras composiciones farmacéuticas útiles para lograr el suministro sistémico de la entidad química incluyen formas sublinguales, bucales y nasales de dosificación. Dichas composiciones farmacéuticas generalmente contienen uno o más sustancias de relleno solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol y aglutinantes tales como acacia, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Los deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes aromatizantes descritos anteriormente también pueden incluirse.

[00141] Las composiciones farmacéuticas para inhalación generalmente pueden suministrarse en forma de solución, suspensión o emulsión que puede administrarse como un polvo seco o en forma de un aerosol utilizando un propelente convencional (por ejemplo, diclorodifluorometano o triclorofluorometano).

[00142] Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas también pueden contener un potenciador de la actividad. El potenciador de la actividad puede escogerse de entre una amplia variedad de moléculas que funcionan de diferentes maneras para potenciar o ser independientes de los efectos terapéuticos de las entidades químicas descritas en este documento. Las clases particulares de potenciadores de la actividad incluyen potenciadores de la penetración de la piel y potenciadores de la absorción.

[00143] Las composiciones farmacéuticas también pueden contener agente activos que pueden escogerse de entre una amplia variedad de moléculas, las cuales pueden funcionar de diferentes maneras para potenciar los efectos terapéuticos de al menos una entidad química descrita en este documento. Estos otros agentes activos opcionales, cuando están presentes, generalmente se emplean en las composiciones farmacéuticas a un nivel que varía de 0,01% de a 15%. Algunas materializaciones contienen de 0,1% de a 10% de En peso de la

composición. Otras materializaciones contienen de 0,5% de a 5% de En peso de la composición.

[00144] También se suministran composiciones farmacéuticas empacadas. Dichas composiciones empacadas incluyen una composición farmacéutica que contiene al menos una entidad química descrita en este documento e instrucciones para usar la composición para tratar a un sujeto (generalmente un paciente humano). En algunas materializaciones, las instrucciones son para usar la composición farmacéutica para tratar a un sujeto que sufra de un estado o un trastorno mediados por la actividad de la quinurenina 3-mono-oxígenoasa. La composición farmacéutica empacada puede incluir el suministro de la información de prescripción; por ejemplo, a un paciente o un proveedor de cuidados de salud o como una etiqueta en una composición farmacéutica empacada. La prescripción de la información puede incluir, por ejemplo, eficacia, dosificación y administración, información de contraindicaciones y reacciones adversas relacionadas con la composición farmacéutica.

[00145] En todo lo anterior, las entidades químicas pueden administrarse solas, como mezclas o en combinación con otros agentes activos.

[00146] Los métodos descritos en este documento incluyen el métodos para tratar la enfermedad de Huntington, incluso para tratar la memoria y/o el deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Huntington, que consisten en administrarle a un sujeto, de forma simultánea o secuencial, al menos una entidad química descrita en este documento y uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento de la enfermedad de Huntington tales como, sin limitarse a ello, amitriptilina, imipramina, despiramina, nortriptilina, paroxetina, fluoxetina, setralina, terabenacina, haloperidol, cloropromacina, tioridacina, sulpirida, quetiapina, clozapina y risperidona. En los métodos que usan administración simultánea, los agentes pueden estar presentes en una composición combinada o pueden administrarse por separado. Como resultado de ello, también se suministran composiciones farmacéuticas que contienen al menos una entidad química descrita en este documento y uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la enfermedad de Huntington tales como, sin limitarse a ello, amitriptilina, imipramina, despiramina, nortriptilina, paroxetina, fluoxetina, setralina, terabenacina, haloperidol,

cloropromacina, tioridacina, sulpirida, quetiapina, clozapina y risperidona. De forma similar, también se suministran composiciones farmacéuticas empacadas que contienen una composición farmacéutica que contiene al menos una entidad química descrita en este documento y otra composición compuesta por uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la enfermedad de Huntington tales como, sin limitarse a ello, amitriptilina, imipramina, despiramina, nortriptilina, paroxetina, fluoxetina, setralina, terabenacina, haloperidol, cloropromacina, tioridacina, sulpirida, quetiapina, clozapina y risperidona.

[00147] También se proveen el métodos para tratar la enfermedad de Parkinson, incluso tratar la memoria y/o el deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Parkinson, que consisten en administrarle a un sujeto, de forma simultánea o secuencial, al menos una entidad química descrita en este documento y uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tales como, sin limitarse a ello. Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex. Tasmar, Contan, Kemadin. Artane y Cogentin. En los métodos que usan la administración simultánea, los agentes pueden estar presentes en una composición combinada o pueden administrarse por separado. También se suministran composiciones farmacéuticas que contienen al menos una entidad química descrita en este documento y uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tales como, sin limitarse a ello. Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex. Tasmar, Contan, Kemadin. Artane y Cogentin. También se proveen composiciones farmacéuticas que contienen una composición farmacéutica que contiene al menos una entidad química descrita en este documento y otra composición que contiene uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson tales como, sin limitarse a ello. Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex. Tasmar, Contan, Kemadin. Artane y Cogentin.

[00148] También se proveen el métodos para tratar la memoria y/o el deterioro cognitivo asociado con enfermedad de Alzheimer, que consisten en administrarle a un sujeto, de forma simultánea o secuencial, al menos una entidad química descrita en este documento y uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer tales como, sin limitarse

a ello, Reminilo, Cognex. Aricept. Exelon. Akatinol, Neotropin. Eldepryl. Estrogen y Cliquinol. En los métodos que usan la administración simultánea, los agentes pueden estar presentes en una composición combinada o pueden administrarse por separado. También se suministran composiciones farmacéuticas que contienen al menos una entidad química descrita en este documento y uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer tales como, sin limitarse a ello, Reminilo, Cognex. Aricept. Exelon. Akatinol, Neotropin. Eldepryl. Estrogen y Cliquinol. De forma similar, también se proveen composiciones farmacéuticas que contienen una composición farmacéutica que contiene al menos una entidad química descrita en este documento y otra composición que contiene uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer tales como, sin limitarse a ello Reminilo, Cognex. Aricept. Exelon. Akatinol, Neotropin. Eldepryl. Estrogen y Cliquinol.

[00149] También se proveen el métodos para tratar la memoria y/o el deterioro cognitivo asociado con demencia o cognitive impairment que consisten en administrarle a un sujeto, de forma simultánea o secuencial, al menos una entidad química y uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento de la demencia tales como, sin limitarse a ello. Tioridacina, Haloperidol, Risperidona, Cognex. Aricept y Exelon. En los métodos que usan la administración simultánea, los agentes pueden estar presentes en una composición combinada o pueden administrarse por separado. También se suministran composiciones farmacéuticas que contienen al menos una entidad química descrita en este documento y uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la demencia tales como, sin limitarse a ello. Tioridacina, Haloperidol, Risperidona, Cognex. Aricept y Exelon. También se proveen composiciones farmacéuticas que contienen una composición farmacéutica que contiene al menos una entidad química descrita en este documento y otra composición que contiene uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la demencia tales como, sin limitarse a ello. Tioridacina, Haloperidol, Risperidona, Cognex. Aricept y Exelon.

[00150] También se proveen el métodos para tratar la memoria y/o el deterioro cognitivo asociado con epilepsia que consisten en administrarle a un

sujeto, de forma simultánea o secuencial, al menos una entidad química descrita en este documento y uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento de la epilepsia tales como, sin limitarse a ello, Dilantin. Luminol. Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin, Neurontin, Barbita. Solfeton y Felbatol. En los métodos que usan la administración simultánea, los agentes pueden estar presentes en una composición combinada o pueden administrarse por separado. También se suministran composiciones farmacéuticas que contienen al menos una entidad química descrita en este documento y uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la epilepsia tales como, sin limitarse a ello, Dilantin. Luminol. Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin, Neurontin, Barbita. Solfeton y Felbatol. También se proveen composiciones farmacéuticas que contienen una composición farmacéutica que contiene al menos una entidad química descrita en este documento y otra composición que contiene uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la epilepsia tales como, sin limitarse a ello, Dilantin. Luminol. Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin, Neurontin, Barbita. Solfeton y Felbatol.

[00151] También se proveen el métodos para tratar la memoria y/o el deterioro cognitivo asociado con esclerosis múltiple que consisten en administrarle a un sujeto, de forma simultánea o secuencial, al menos una entidad química descrita en este documento y uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple tales como, sin limitarse a ello, Detrol, Ditropan XL, OxiContin, Betaseron. Avonex. Azotioprine, Methotrexate y Copaxone. En los métodos que usan la administración simultánea, los agentes pueden estar presentes en una composición combinada o pueden administrarse por separado. También se suministran composiciones farmacéuticas que contienen al menos una entidad química descrita en este documento y uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple tales como, sin limitarse a ello, Detrol, Ditropan XL, OxiContin, Betaseron. Avonex. Azotioprine, Methotrexate y Copaxone. También se proveen composiciones farmacéuticas que contienen una composición farmacéutica que contiene al menos una entidad química descrita en este documento y otra composición que contiene uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple tales como, sin limitarse a ello, Detrol,

Ditropan XL, OxiContin, Betaseron. Avonex. Azotioprine, Methotrexate y Copaxone.

[00152] Cuando se usan en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, los descritos en este documento pueden administrarse antes, concurrentemente o a continuación de la administración de l agente o los agentes farmacéuticos adicionales.

[00153] Las dosificaciones de los compuestos descritos en este documento dependen de una variedad de factores, incluso el síndrome particular que deba tratarse, la gravedad de los síntomas, la ruta de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto particular utilizado, la eficacia, el perfil toxicológico, el perfil farmacocinético del compuesto y la presencia de los posibles efectos secundarios deletéreos, entre otras consideraciones.

[00154] Las entidades químicas descritas en este documento generalmente se administran a niveles de dosificación y de una manera acostumbrada para los inhibidores de la KMO. Por ejemplo, las entidades químicas pueden administrarse, en dosis únicas o múltiples, mediante administración oral, generalmente a un nivel de dosificación de 0,001 a 100 mg/kg/día, por ejemplo, 0,01 a 100 mg/kg/día, tales como 0,1 a 70 mg/kg/día, por ejemplo, 0,5-10 mg/kg/día. Las formas únicas de dosificación pueden contener generalmente 0,01 a 1000 mg de al menos una entidad química descrita en este documento, por ejemplo, 0,1 a 50 mg de al menos una entidad química descrita en este documento. Para administración intravenosa, los compuestos pueden administrarse, en dosificaciones únicas o múltiples, a un nivel de dosificación de, por ejemplo, 0,001 a 50 mg/kg/día, tales como 0,001 a 10 mg/kg/día, por ejemplo, 0,01 a 1 mg/kg/día. Las formas únicas de dosificación pueden contener, por ejemplo, 0,1 a 10 mg de al menos una entidad química descrita en este documento.

[00155] Una forma etiquetada de una entidad química descrita en este documento puede usarse como diagnóstico para identificar y/u obtener compuestos que tengan la función de modular una actividad de la KMO como se describe en este documento. Además, las entidades químicas descritas en este documento pueden usarse para validar, optimizar y normalizar bioensayos.

[00156] Con el término "etiquetada" usado en este documento se indica que

el compuesto está directa o indirectamente etiquetado con una etiqueta que ofrece una señal detectable, por ejemplo, un radioisótopo, una etiqueta fluorescente, una enzima, anticuerpos, partículas tales como partículas magnéticas, una etiqueta quimioluminiscente o moléculas de unión específica, etc. Las moléculas de unión específica incluyen pares, tales como biotina y estreptavidina, digoxina y antidigoxina, etc. Para los miembros de unión específicos, el miembro complementario normalmente se etiquetaría con una molécula que prevé la detección, de acuerdo con procedimientos conocidos, como se ha descrito anteriormente. La etiqueta puede suministrar, directa o indirectamente, una señal detectable.

[00157] Al llevarse a cabo los procedimientos de los métodos descritos en este documento, naturalmente ha de entenderse que las referencias a amortiguadores, medios, reagentes, células, condiciones de cultivo, etc., no tienen como intención ser limitativas, sino que deben leerse como que incluyen todos los materiales relacionados que una persona con conocimientos ordinarios de la técnica reconocería como de interés o de valor en el contexto particular en el cual se presente esa discusión. Por ejemplo, a menudo es posible substituir un sistema de amortiguación o medio de cultivo por otro y aun así obtener resultados similares, si no idénticos. Quienes tengan experiencia en la técnica tendrán suficiente conocimientos de dichos sistemas y metodologías como para ser capaces, sin experimentación indebida, de hacer dichas substituciones según sirva óptimamente sus propósitos al usar los métodos y procedimientos descritos en este documento.

EJEMPLOS

[00158] Las entidades químicas, las composiciones y los métodos descritos en este documento se ilustran se ilustran adicionalmente con los siguientes ejemplos no limitativos.

[00159] Tal como se usan en este documento, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no está definida, ésta tiene su significado generalmente aceptado.

CDI	=	carbonildiimidazol
DCM	=	diclorometano
DME	=	dimetil éter

DMEM	=	medio de Eagle modificado por Dulbecco
DMF	=	N,N-dimetilformamida
DMSO	=	dimetilsulfóxido
EDC·HCl	=	clorhidrato de 1-Etilo-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EtOH	=	etanol
Et ₂ O	=	éter dietílico
EtOAc	=	acetato de etilo
g	=	gramo
hr	=	hora
hrs	=	horas
HOBt	=	1-Hidroxibenzotriazol
LiHMDS	=	hexametildisilacida de litio
LC/MS	=	cromatografía de líquidos / espectrometría de masas
mg	=	miligramo
min	=	minutos
ml	=	mililitro
mMoles	=	milimoles
mM	=	milimolar
ng	=	nanogramo
nm	=	nanómetro
nM	=	nanomolar
PBS	=	solución salina amortiguada con fosfato
rt	=	temperatura ambiente
TBME	=	metil terc-Butil éter
THF	=	tetrahidrofurano
TMOF	=	ortoformiato de trimetilo
μL	=	microlitro
μM	=	micromolar
1 g/1 ml	=	1 vol

Experimental

[00160] Se usaron Reagentes y el solventes disponibles en el comercio (grado HPLC [*high performance (or high pressure) liquid chromatography* /

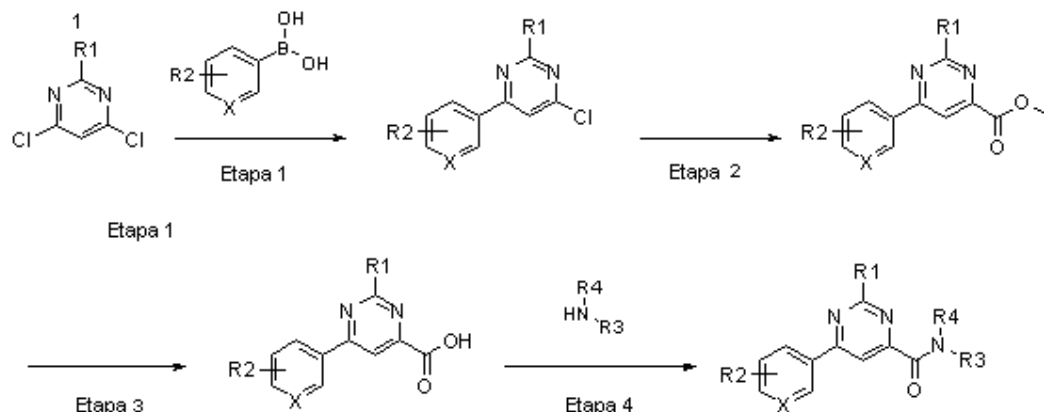
cromatografía líquida de alto rendimiento (o de alta presión)) sin ulterior purificación.

[00161] Se realizó análisis de cromatografía en capa fina (TLC [por las siglas en inglés de *Thin-layer chromatography*]) con placas Kieselgel 60 F254 (Merck) y se visualizó utilizando luz ultravioleta. Las reacciones de microondas se llevaron a cabo utilizando microondas centradas de CME Corporation.

[00162] La HPLC-MS analítica se realizó en sistemas Agilent HP1100 y Shimadzu 2010, utilizando columnas de fase inversa Atlantis dC₁₈ (5 µm, 2,1 X 50 mM), gradiente de 5-100% B (A = agua/ 0,1% ácido fórmico, B = acetonitrilo/ 0,1% ácido fórmico) por 3 min, volumen de inyección 3µl, flujo = 1,0 ml/min. Los espectros UV se grabaron a 215 nm utilizando un detector UV de longitud de onda dual Aguas 2487 o el sistema Shimadzu 2010. Los espectros de masa se obtuvieron dentro de la variación m/z 150 a 850 a una tasa de muestreo de 2 lecturas por segundo utilizando Aguas ZMD y a una variación de m/z 100 a 1000 a una tasa de muestreo de 2Hz utilizando ionización rociado eléctrico, con un sistema Shimadzu 2010 LC-MS o la HPLC-MS analítica se realizó en sistemas Agilent HP1100 y Shimadzu 2010, utilizando columnas de fase inversa Agua Atlantis dC₁₈ (3 µm, 2,1 X 100 mM), gradiente 5-100% B (A = agua/ 0,1% ácido fórmico, B = acetonitrilo/ 0,1% ácido fórmico) por 7 min, volumen de inyección 3µl, flujo = 0,6 ml/min. los espectros UV se grabaron a 215 nm utilizando una matriz de fotodiodos Aguas 2996 o en el sistema Shimadzu 2010. Los espectros de masa se obtuvieron dentro de la variación m/z 150 a 850 a una tasa de muestreo de 2 lecturas por segundo utilizando Aguas ZQ y la variación m/z 100 a 1000 a una tasa de muestreo de 2Hz utilizando ionización electrospray, con un sistema Shimadzu 2010 LC-MS. Los datos se integraron e informaron utilizando software OpenLynx y OpenLynx Browser o por medio de software Shimadzu PsiPort.

Ejemplo 1

Esquema de Reacción 1



[00163] En referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 1, a una suspensión agitada de dicloropirimidina (1 eq) en 1,4-dioxano (15 vol) se le agregó ácido borónico (0.7 eq) y Pd(PPh₃)₄ (0,025 eq). Una solución 2M K₂CO₃ (7.5 vol) se le agregó a la mezcla resultante, la cual se calentó a 90 °C durante la noche bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc : agua (1:1) (100 vol) y la solución resultante se filtró a través de celita. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa de extrajo adicionalmente con EtOAc (50 vol). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (20 vol), se secó con Na₂SO₄ seco, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [0:1 a 1:19] EtOAc:heptano) para dar los compuestos diana requeridos.

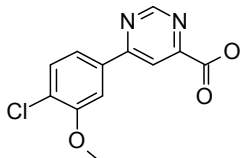
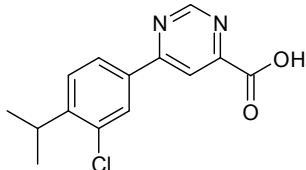
[00164] En referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 2, 4-cloro-6-substituido-fenil-pirimidina (1 eq), PdCl₂(dppf).DCM (0,05 eq) y trietilamina (2 eq) se suspendieron en MeOH desgasificado (50 vol) en una bomba equipada con una barra de agitador magnético. La atmósfera en el recipiente de reacción se reemplazó con N₂ por sucesiva evacuación y carga con gas N₂ (este proceso se repitió tres veces). Entonces, se lavó la bomba con CO mediante carga sucesiva con CO y evacuación. El recipiente se presurizó a 5 bares de CO y se calentó a 50 °C con agitación por 5 horas. Se permitió que el recipiente de reacción se enfriara a temperatura ambiente antes de ventilar CO y se lavó con N₂. La

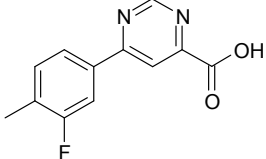
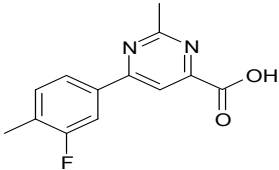
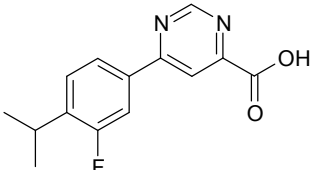
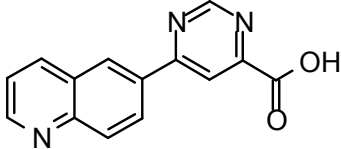
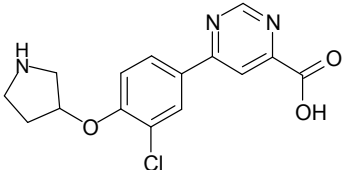
mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (30 vol) y agua (30 vol). La solución se filtró a través de lana de algodón y se separó la capa orgánica, se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (15 vol), se secó con Na₂SO₄ seco, se filtró y concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [0:1 a 1:9] EtOAc:heptano) rindió los compuestos diana.

[00165] En referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 3, el éster metílico del ácido 6-fenil-sustituido-pirimidin-4-carboxílico (1 eq) se suspendió en MeOH (20 vol), 1M de solución de NaOH (20 vol) y se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con 2M HCl. Los productos solubles se extrajeron con DCM (2 x 20 vol) y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtró y la concentración bajo presión reducida produjo los compuestos diana. Los productos insolubles se filtraron, se lavó con agua (3 x 10 vol) y heptano (3 x 10 vol) antes de secarlos al vacío para obtener los compuestos diana.

[00166] En referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 4, los análogos de amidas requeridos se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en los métodos A, B, C o D.

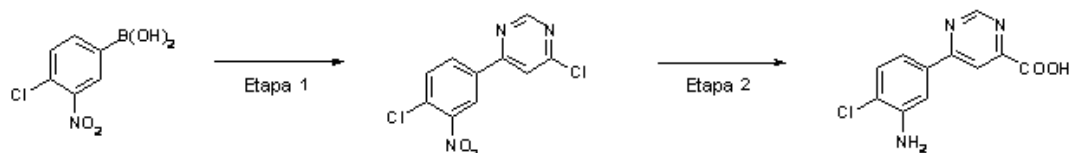
[00167] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectrometría de Masa
	264,67	[M+H] ⁺ = 265/267, 100% @ rt = 3,53 y 3,70 min
	276,72	[M+H] ⁺ = 277/279, 99,9% @ rt = 4,32 min

	232,22	$[M+H]^+ = 232$, 100% @ rt = 3,52 min
	246,24	$[M+H]^+ = 247$, 100% @ rt = 3,66 min
	260,27	$[M+H]^+ = 261,4$, 100% @ rt = 4,13 min
	251,25	$[M+H]^+ = 252$, 99% @ rt = 2,32 min
	319,75	$[M+H]^+ = 320$, 97% @ rt = 2,29 min

Ejemplo 2

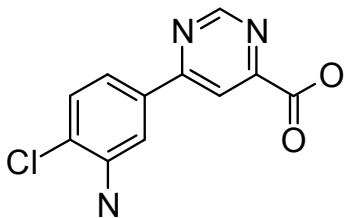
Esquema de Reacción 2



[00168] En referencia al Esquema de Reacción 2, Etapa 1, a una solución agitada desgasificada de 4-cloro-3-nitro-benceno ácido borónico (1 eq) y 4,6-dicloropirimidina (1.44 eq) en 1,4-dioxano (16 vol) y 2N K₂CO₃ (8 vol) se le agregó Pd(PPh₃)₄ (0,06 eq) y la mezcla se calentó hasta 90 °C por 3,75 horas

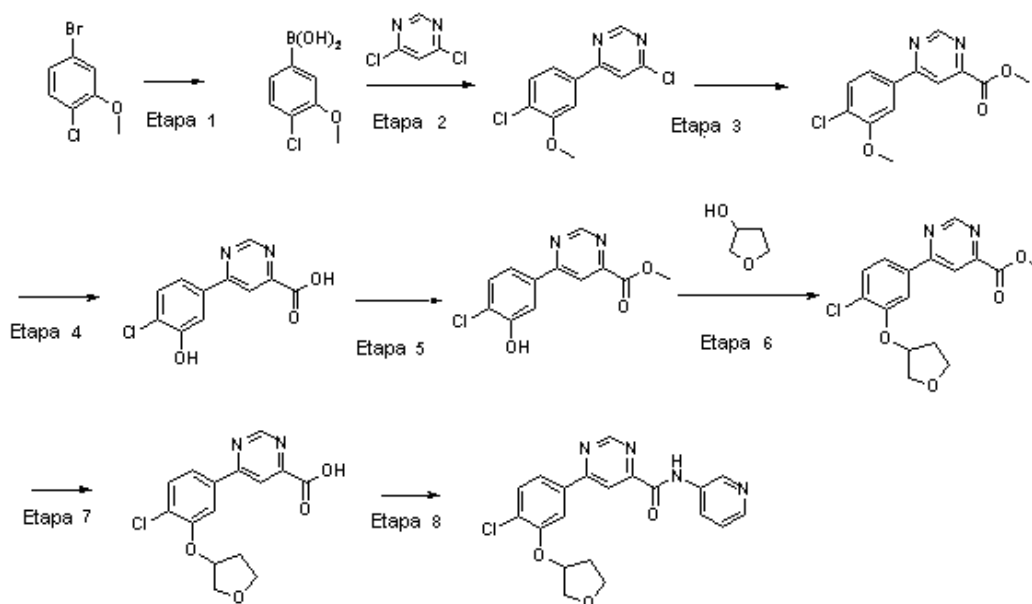
bajo una atmósfera de gas nitrógeno. la mezcla de reacción enfriada tenía los el solventes eliminados bajo presión reducida. Entonces se agregó DCM (25 vol) y agua (25 vol) y el material no disuelto se eliminó mediante filtración a través de celita. La fase orgánica del filtrado se concentró bajo presión reducida mientras que se adsorbió sobre gel de sílice (8,2 g). El residuo se purificó utilizando cromatografía rápida en seco (gradiente de hasta 10% de EtOAc:heptano) para lograr el compuesto diana.

[00169] En referencia al Esquema de Reacción 2, Etapa 2, en un envase de metal equipado para llevar a cabo reacciones a alta presión, se agitó una suspensión desgasificada de 4-cloro-6-(4-cloro-3-nitro-fenil)-pirimidina (1 eq) en MeOH (62 vol). Se agregó trietilamina (2 eq) y Pd(PPh 3)4 (0,05 eq) y se selló el recipiente. Entonces el recipiente se cargó con gas de monóxido de carbono a una presión de 5 bares y se calentó a 50 °C por 18 horas. Después de la extrusión del exceso de gas de monóxido de carbono, el solvente orgánico se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó DCM (26 vol) y el material no disuelto se filtró y se lavó con DCM (10 vol). El filtrado se lavó con 2N HCl (10 vol), una mezcla de agua y salmuera a 1:1 (10 vol) y entonces se concentró bajo presión reducida mientras que se adsorbió sobre gel de sílice (3.2 g). El residuo se purificó mediante cromatografía en seco en columna ultrarrápida (gradiente de hasta 60% de EtOAc:heptano) para dar una mezcla de productos, el mayor identificado como el éster de metilo. Entonces se disolvió el sólido en 2N HCl (30 vol) y se lavó con TBME (1 x 30 vol y 1 x 20 vol). La capa acuosa se ajustó a un pH de 7 y el precipitado formado se filtró, se lavó con agua (2 x 5 vol) y se secó con aire para lograr el compuesto diana.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectrometría de Masa
	249.66	$[M+H]^+ = 250/252, 96\% @ rt = 3,43 \text{ min}$

Ejemplo 3

Esquema de Reacción 3



[00170] En referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 1, a 5-bromo-2-cloroanisol (1 eq) en tolueno (8 vol) y THF (3 vol) a -78°C se le agregó n-BuLi (1.5 eq) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78°C por 30 minutos bajo una atmósfera de N_2 . Entonces se agregó borato trimetilo (2 eq) a la mezcla de reacción y se permitió que se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió con 1M HCl y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (20 vol), se secó con Na_2SO_4 seco, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [1:1] EtOAc:heptano) para obtener el compuesto diana requerido (1.15 g, 31%).

[00171] En referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 2, a una suspensión agitada de dicloropirimidina (1 eq) en 1,4-dioxano (20 vol) se le agregó ácido borónico (0.7 eq) y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.05 eq). a una solución de 2M de K_2CO_3 (10 vol) se le agregó a la mezcla resultante, la cual se calentó hasta 90°C por 3 horas bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc : agua (1:1) (100 vol) y la solución resultante se filtró a través de celita. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa de extrajo adicionalmente con EtOAc (50 vol).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (20 vol), se secó con Na₂SO₄ seco, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [1:8] EtOAc:heptano) para obtener el compuesto diana requerido (1.14 g, 73%).

[00172] En referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 3, se suspendieron 4-cloro-6-substituido-fenil-pirimidina (1 eq), PdCl₂(dppf).DCM (0,05 eq) y trietilamina (2 eq) en MeOH desgasificado (50 vol) en una bomba equipada con una barra de agitador magnético. La atmósfera en el recipiente de reacción se reemplazó con N₂ por sucesiva evacuación y carga con gas N₂ (este proceso se repitió tres veces). Entonces, se lavó la bomba con CO mediante carga sucesiva con CO y evacuación. El recipiente se presurizó a 5 bares de CO y se calentó a 50 °C con agitación por 16 horas. Se permitió que el recipiente de reacción se enfriara a temperatura ambiente antes de ventilar CO y se lavó con N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (30 vol) y agua (30 vol). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (15 vol), se secó con Na₂SO₄ seco, se filtró y concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [2:3] EtOAc:heptano) produjo el compuesto diana (1.15 g, 96%).

[00173] En referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 4, a una solución de éster metilo de ácido 6-substituido-fenil-pirimidin-4-carboxílico (1 eq) en DCM (80 vol) a -78 °C se le agregó BBr₃ (3 eq) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción estaba caliente a 0 °C y se agitó por 1 hr. Entonces se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo (100 vol) y se extrajo con EtOAc (150 vol). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (15 vol), se secó con Na₂SO₄ seco, se filtró y concentró bajo presión reducida. La mezcla en bruto (0,45 g) se utilizó en el próximo paso sin ulterior purificación.

[00174] En referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 5, a una solución de ácido 6-substituido-fenil-pirimidin-4-carboxílico (1 eq) en MeOH (100 vol) se le agregó H₂SO₄ concentrado (2 gotas). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante

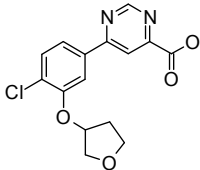
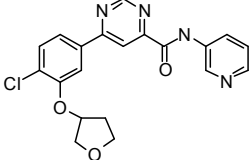
se disolvió en EtOAc (30 vol) y agua (30 vol). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (15 vol), se secó con Na₂SO₄ seco, se filtró y concentró bajo presión reducida. La mezcla en bruto (0,48 g) se utilizó en el próximo paso sin ulterior purificación.

[00175] En referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 6, a una solución de éster metílico del ácido 6-fenil-sustituido-pirimidin-4-carboxílico (1,05 eq) en THF (10 vol) se le agregó 3-hidroxi furan (1 eq) y PPh₃ (1.5 eq) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le agregó DIAD (1.5 eq) lentamente. Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con EtOAc y heptano (1:2) y el sólido se filtró para dar el compuesto deseado (0,42 g, 70%).

[00176] En referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 7, el éster metílico del ácido 6-fenil-sustituido-pirimidin-4-carboxílico (1 eq) se suspendió en THF (20 vol), 2M NaOH (3.14 ml, 6.28 mMoles, 5 eq) y se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. El THF se eliminó al vacío. Se le agregó MeCN (10 vol) y la mezcla de reacción se acidificó con 6M HCl. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua y una mezcla de MeCN: agua (1:1) para dar el producto deseado (0.335 g, 83%).

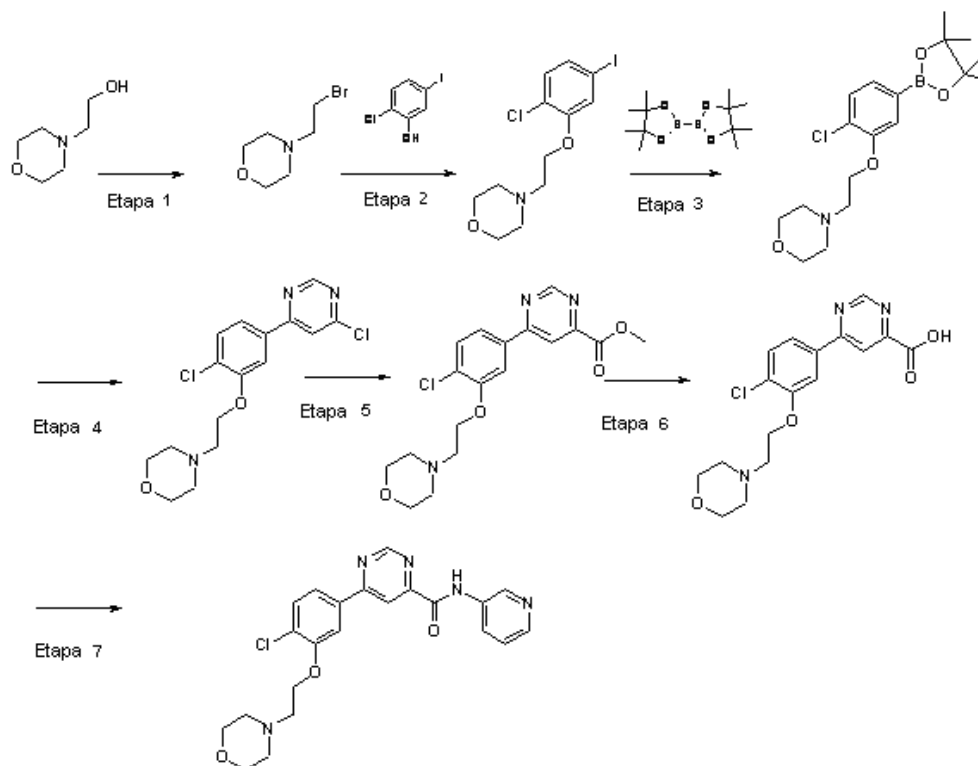
[00177] En referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 3, el análogo de amida requerido se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B.

[00178] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectrometría de Masa
	320,73	[M+H] ⁺ = 321/323, 100% @ rt = 3,55-3,82 min
	396,84	[M+H] ⁺ = 397/399, 98% @ rt = 3,7 min

Ejemplo 4

Esquema de Reacción 4



[00179] En referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 1, a N-(2-hidroxiethyl)morfolina (1 eq) en DCM (70 vol) a 0 °C, se le agregó trifenilfosforano dibromo (1.2 eq). Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó por 16 hrs. El solvente se eliminó al vacío. Se agregó DCM (10 vol) a la mezcla de reacción. El precipitado se filtró para lograr el compuesto diana. La mezcla en bruto se utilizó en el próximo paso sin ulterior purificación.

[00180] En referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 2, a N-(2-bromoetil)morfolina (1.1 eq) en DMF (15 vol), se le agregó 2-cloro-5-yodofenol (1 eq) y Cs₂CO₃ (2.5 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 3 hrs bajo nitrógeno. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se le agregó EtOAc (40 vol) y amonio acuoso (40 vol). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa de extrajo adicionalmente con EtOAc (50 vol). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (20 vol), se secaron con Na₂CO₃, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente:

[3:1] EtOAc:heptano) para obtener el compuesto diana requerido.

[00181] En referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 3, a una suspensión agitada de 3-substituido-4 -cloro-iodobenceno (1 eq) en DMF desgasificado (15 vol), se le agregó bis-diborano (1,05 eq), Pd(OAc)₂ (0,04 eq) y KOAc (3,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C por 5 hrs bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita y luego se concentró al vacío para dar producto bruto. El producto bruto se utilizó en el próximo paso sin ulterior purificación.

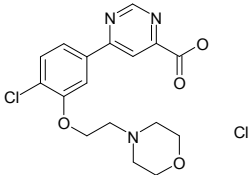
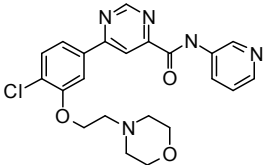
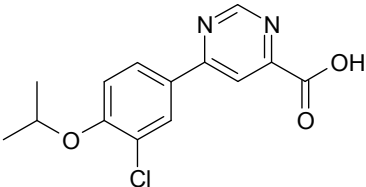
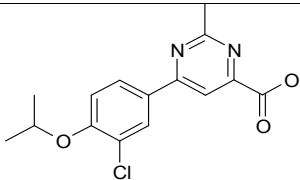
[00182] En referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 4, a una suspensión agitada de dicloropirimidina (1 eq) en 1,4-dioxano (90 vol) se le agregó éster borónico (1,0 eq) y se le agregó solución de Pd(PPh₃)₄ (0,03 eq). Una solución de 2M de K₂CO₃ (3 eq) se agregó a la mezcla resultante, la cual se calentó a 90 °C por 16 hrs bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc : agua (1:1) (100 vol) y la solución resultante se filtró a través de celita. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa de extrajo adicionalmente con EtOAc (50 vol). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (20 vol), se secaron con Na₂SO₄ seco, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [3:1] EtOAc:heptano) para obtener el compuesto diana requerido.

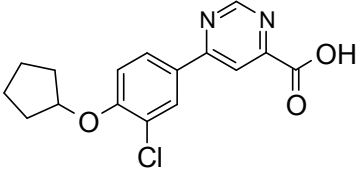
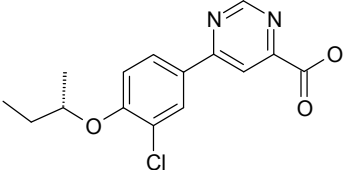
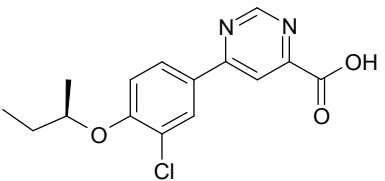
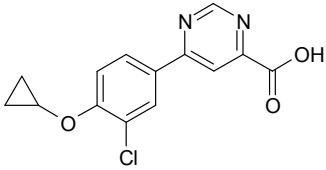
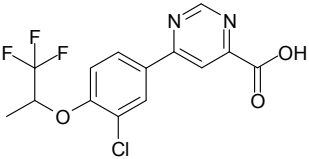
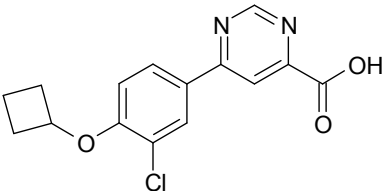
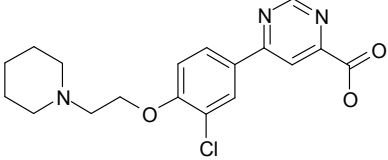
[00183] En referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 5, 4-cloro-6-substituido-fenil-pirimidina (1 eq), PdCl₂(dppf).DCM (0,05 eq) y trietilamina (2 eq) se suspendieron en MeOH desgasificado (50 vol) en una bomba equipada con una barra de agitador magnético. La atmósfera en el recipiente de reacción se reemplazó con N₂ por sucesiva evacuación y carga con gas N₂ (este proceso se repitió tres veces). Entonces, se lavó la bomba con CO mediante carga sucesiva con CO y evacuación. El recipiente se presurizó a 5 bares de CO y se calentó a 50 °C con agitación por 16 horas. Se permitió que el recipiente de reacción se enfriara a temperatura ambiente antes de ventilar CO y se lavó con N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (30 vol) y agua (30 vol). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (15 vol), se secó con Na₂SO₄ seco, se filtró y

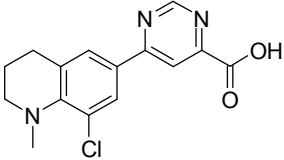
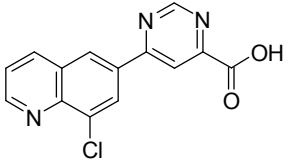
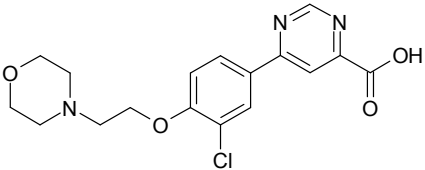
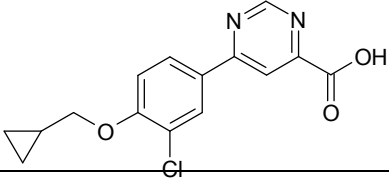
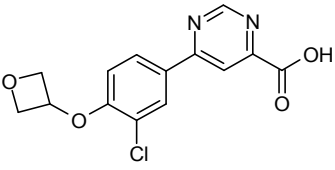
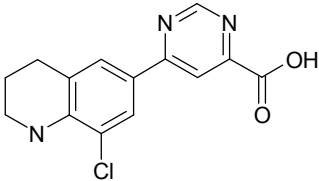
concentró bajo presión reducida. La purificación mediante recristalización utilizando MeOH produjo el compuesto diana.

[00184] En referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 6, el éster metílico del ácido 6-fenil-sustituido-pirimidin-4-carboxílico (1 eq) se suspendió en THF (20 vol), 2M NaOH (2.5 eq) y se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. El solvente (THF) se eliminó y la mezcla de reacción se acidificó con 2M HCl. El sólido resultante se filtró y se [TEXTO FALTANTE EN EL ORIGINAL] con agua para dar el producto deseado. En referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 7, el análogo de amida requerido se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B.

[00185] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

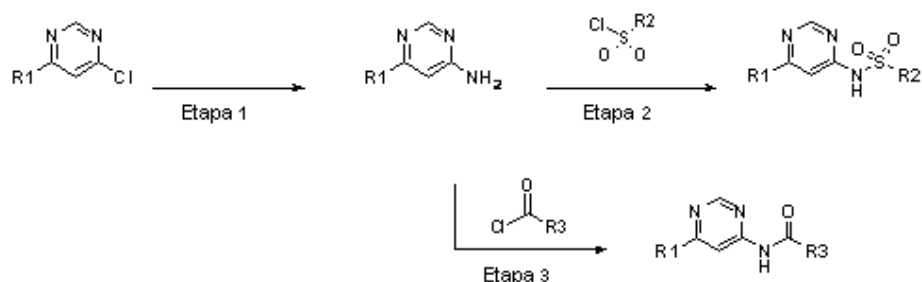
Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectrometría de Masa
	400,26	$[M+H]^+ = 364$, 98% @ rt = 2,41 min
	439,91	$[M+H]^+ = 440$, 99% @ rt = 2,54 min
	292,72	$[M+H]^+ = 293/295$, 100% @ rt = 4,18 min
	306,75	$[M+H]^+ = 307/309$, 100% @ rt = 4,10 min

	318,76	$[M+H]^+ = 319$, 100% @ rt = 4,61 min
	306,75	$[M+H]^+ = 307/309$, 100% @ rt = 4,37 min
	306,75	$[M+H]^+ = 307/309$, 100% @ rt = 4,37 min
	290,71	$[M+H]^+ = 291/293$, 100% @ rt = 3,93 min
	346,69	$[M+H]^+ = 347/349$, 92/8% @ rt = 4,22
	304,79	$[M+H]^+ = 305/307$, 100% @ rt = 4,20 min
	360,82	$[M+H]^+ = 362/364$, 100% @ rt = 2,55 min

	303,75	[M+H] ⁺ = 304, 100% @ rt = 3,78 min
	307,67	[M+H] ⁺ = 286/288, 99% @ rt = 3,26 min
	363,8	[M+H] ⁺ = 364/366 100% @ rt = 2,29 min
	302,72	[M-Na] ⁻ = 303/305 100% @ rt = 4,14 min
	305,89	[M+H] ⁺ = 307/309, 95% @ rt = 3,37 min
	289,71	[M+H] ⁺ = 290, 100% @ rt = 3,74 min

Ejemplo 5

Esquema de Reacción 5



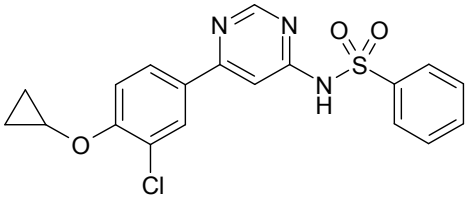
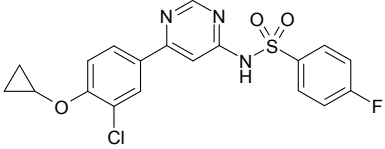
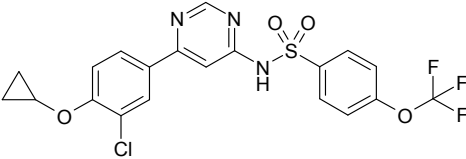
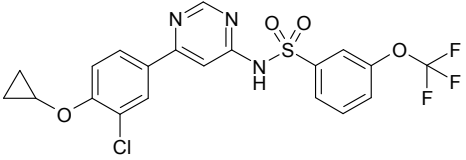
[00186] En referencia al Esquema de Reacción 5, Etapa 1, se suspendió 4-(cloro-6-substituido)-fenil-pirimidina (1 eq) en 1,4-dioxano (3 vol) y se le agregó amonio hidróxido (6 vol) a la suspensión. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C en un tubo de presión por 16 horas con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó con agua para obtener el compuesto diana.

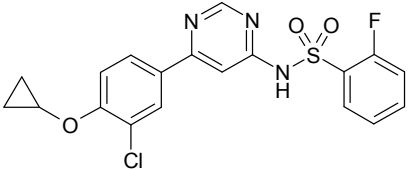
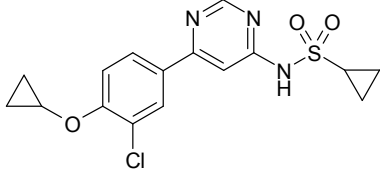
[00187] En referencia al Esquema de Reacción 5, Etapa 2, se suspendió 6-(substituido-fenil)-pirimidin-4-iloamina (1 eq) en 1,4-dioxano (20 vol). Se le agregó hidruro sódico (6 eq) y se agitó la suspensión por 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de 3-Piridinsulfonilo o cloruro de bencenosulfonilo (1.2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 24 horas. En el caso del derivado de cloruro de piridinsulfonilo, la reacción se enfrió mediante la adición de agua y el solvente se eliminó en vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [0:1 a 1:4] MeOH:EtOAc) logró el compuesto diana. En el caso del derivado de cloruro de bencenosulfonilo, se añadió acetonitrilo/agua y el sólido se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró en EtOAc para proporcionar la sal sódica como un polvo. Entonces, se lavó la sal sódica con a solución acuosa de ácido nítrico seguida de agua y se secó para proporcionar el compuesto deseado.

[00188] En referencia al Esquema de Reacción 5, Etapa 3, se suspendió 6-substituido-fenil-pirimidin-4-iloamina (1 eq) en 1,4-dioxano o DMF (20 vol). Se agregó hidruro sódico (3 eq) y se agitó la suspensión por 10 a 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadió el cloruro de ácido adecuado (1.5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La reacción se monitoreó con LCMS. Si la reacción no se hubiera completado, se añadió hidruro

de sodio (1 eq) a la mezcla de reacción, la cual, entonces, se calentó a 50 °C por 16 horas. Al completarse, la reacción se enfrió con agua. Si hubiera ocurrido precipitación, el precipitado se filtró y precipitó adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida utilizando un eluyente adecuado, si no el material deseado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaCl solución, se secó con MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El compuesto deseado se purificó adicionalmente por trituración o prep HPLC cuando se requirió.

[00189] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectrometría de Masa
	401,87	[M+H] ⁺ = 402, 99% @ rt = 4,53 min
	419,87	[M+H] ⁺ = 420, 100% @ rt = 4,61 min
	485,87	[M+H] ⁺ = 486, 100% @ rt = 5,01 min
	485,87	[M+H] ⁺ = 487, 100% @ rt = 4,91 min

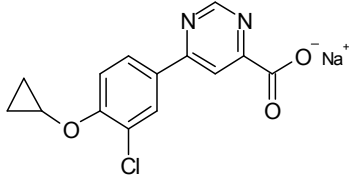
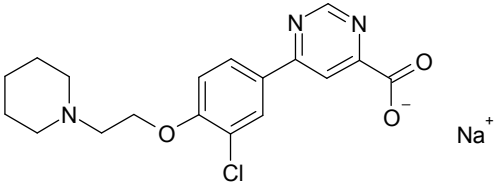
	419,87	[M+H] ⁺ = 420, 99,5% @ rt = 4,51 min
	365,84	[M+H] ⁺ = 366, 100% @ rt = 4,28 min

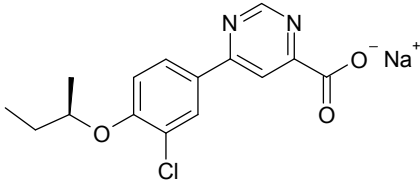
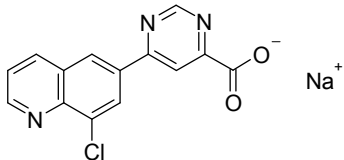
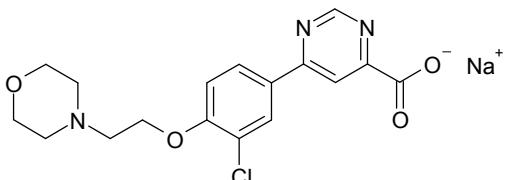
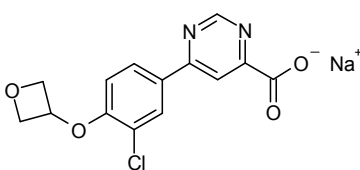
Ejemplo 6

Esquema de Reacción 6



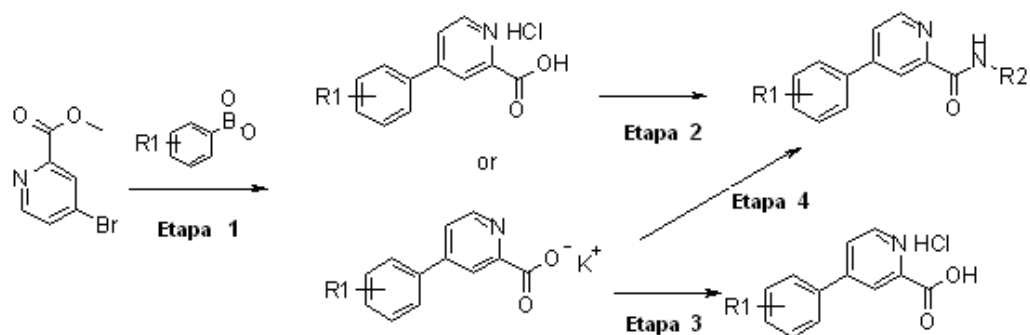
[00190] En referencia al Esquema de Reacción 6, Etapa 1, a una solución agitada de 6-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-ácido carboxílico (1 eq) o 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-ácido carboxílico metil éster en THF (20 vol) se le agregó gota por gota a 1M de solución de NaOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua/THF o con agua entonces heptano para proporcionar las sales descritas.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectrometría de Masa
	312.68	[M+H] ⁺ = 291/293, 100% @ rt = 3.97 min
	383.81	[M+H] ⁺ = 362/364, 100% @ rt = 2.55 min

	328.73	$[M+H]^+ = 307/309$, 100% @ rt = 4.35 min
	307.67	$[M+H]^+ = 286/288$, 99% @ rt = 3.26 min
	385.8	$[M-Na+2H]^+ = 364/366$ 100% @ rt = 2.29 min
	328.69	$[M+H]^+ = 307/309$, 87% @ rt = 3.37 min

Ejemplo 7

Esquema de Reacción 7



[00191] En referencia al Esquema de Reacción 7, Etapa 1, a una suspensión agitada de éster metil de ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (1 eq) en 1,4-dioxano (20 vol) se le agregó el ácido fenil borónico sustituido adecuado

(1.1 eq) y Pd(PPh 3)₄ (0,05 eq). Se le agregó una solución de 2M de K₂CO₃ (7.5 vol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C con agitación por 16 horas bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se aisló por filtración para proporcionar el intermedio ácido como sal de potasio, el cual se usó sin ulterior purificación en la etapa. En el caso del análogo de 3-clorofenilo, no se formó precipitado al enfriarse, de ahí que el solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y agua. Ambas fases se separaron. El EtOAc se eliminó en vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [5:95] metanol:DCM) para proporcionar el éster metilo de ácido 4-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico deseado. La fase acuosa se acidificó y el precipitado resultante se aisló por filtración y se usó como tal en la etapa 2. Se llevó a cabo purificación adicional mediante prep HPLC para proporcionar el ácido 4-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico requerido.

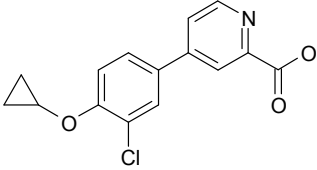
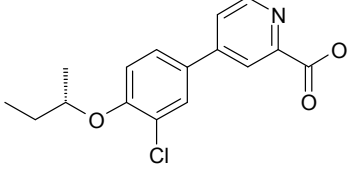
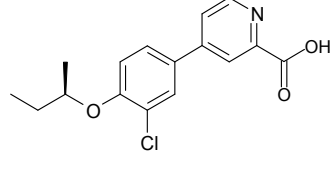
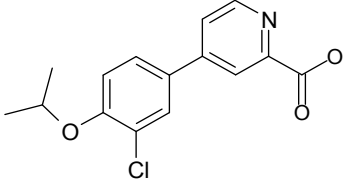
[00192] En referencia al Esquema de Reacción 7, Etapa 2, los análogos de amidas requeridos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el método A partir de ácido 4-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico, clorhidrato de sal y se purificaron mediante trituración en acetonitrilo/agua (1/1) o en agua seguida de heptano.

[00193] En referencia al Esquema de Reacción 7, Etapa 3, la sal de potasio aislada en la etapa 1 se suspendió en HCl (2M) y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El sólido se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto diana deseado.

[00194] En referencia al Esquema de Reacción 7, Etapa 4, los análogos de amidas requeridos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el método A partir de sal potásica de ácido 4-(substituido-fenil)-piridin-2-carboxílico y se purificaron mediante trituración en acetonitrilo/agua (1/1) o en agua seguida de heptano.

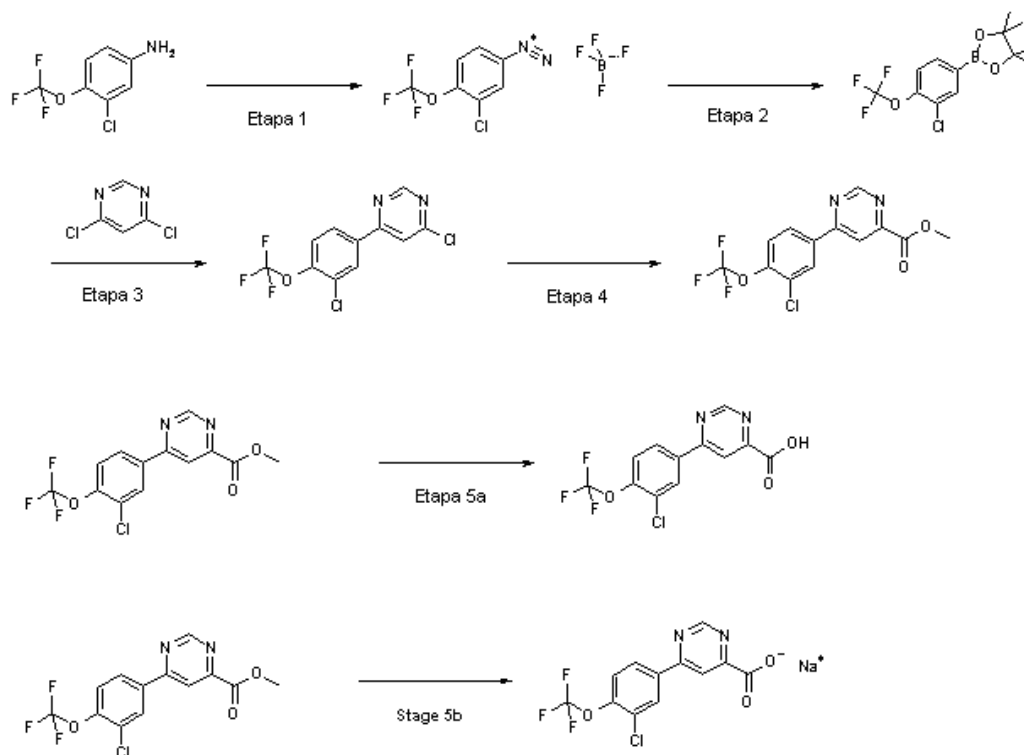
[00195] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectrometría de Masa

 <chem>Clc1ccc(cc1OC2CC2)C#N</chem>	289,72	[M+H] ⁺ = 290/292, 98% @ rt = 3,31 min
 <chem>CC[C@H](C)Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	305,76	[M+H] ⁺ = 306/308, 99% @ rt = 3,73 min
 <chem>CC[C@H](C)Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	305,76	[M+H] ⁺ 306/308, 99% @ rt = 3,71 min
 <chem>Clc1ccc(cc1OC(C)C)C#N</chem>	291,74	[M+H] ⁺ = 292/294, 100% @ rt = 3,44 min

Ejemplo 8

Esquema de Reacción 8



[00196] En referencia al Esquema de Reacción 8, Etapa 1, a una solución de NaNO_2 (2,4 eq) en agua (5 vol) se le agregó lentamente por 30 min a una suspensión de 3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]amina (1 eq) en (7 vol) de 15% de HCl a -5°C . El material sólido se eliminó por filtración y una solución de NaBF_4 (1,6 eq) en agua (4 vol) se mezcló con el filtrado. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con un mínimo de agua y se secó en un embudo sinterizado al vacío por 1 hora. Entonces, se secó en el horno de vacío a 40°C hasta peso constante para dar el producto requerido,

[00197] En referencia al Esquema de Reacción 8, Etapa 2, se mezcló tetrafluoroboránida de 3-cloro-4-(trifluorometoxi)benceno-1-diazonio (1 eq) con bis(pinacolato)diboro (1,05 eq) en un frasco enfriado mediante un baño de hielo, se le agregó MeOH (8 vol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno por 10 minutos antes de agregar $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$, DCM (0,025 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes del análisis mediante LCMS. La reacción se evaporó a sequedad, se disolvió nuevamente en DCM, se cargó seco sobre sílice y se purificó por cromatografía rápida en seco corriente un

gradiente lento de 0 a 20% de EtOAc en heptano. Las fracciones limpias se combinaron y evaporaron a sequedad para dar el producto requerido como un aceite,

[00198] En referencia al Esquema de Reacción 8, Etapa 3, se disolvieron 4,6-dicloropirimidina (1 eq) y 2-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,7 eq) en dioxano (12 vol) a temperatura ambiente y se le agregaron 2M de carbonato de potasio (2 eq). La solución se desgasificó con nitrógeno por 5 minutos, se le agregó Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq) y la reacción se agitó a 90 °C por 2 horas antes del análisis mediante LCMS. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. Se le agregó DCM y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó utilizando MgSO₄. El solvente se evaporó a sequedad para dar un aceite el cual se purificó mediante cromatografía seca FLASH de elución con 0 a 6% de EtOAc en heptano. El aceite resultante se secó en el horno de vacío a 40 °C para dar el producto requerido.

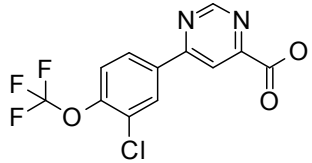
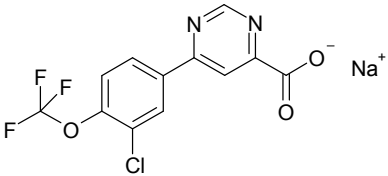
[00199] En referencia al Esquema de Reacción 8, Etapa 4, 4-Cloro-6-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-pirimidina (1 eq) y trietilamina (2 eq) se disolvieron en MeOH y se desgasificaron por 5 minutos con nitrógeno, se le agregó Pd(dppf)₂Cl₂, DCM (0,05 eq) y la reacción se selló dentro de una bomba de 500 ml. La bomba se cargó con CO (5 bares) y se calentó a 50 °C durante la noche antes del análisis mediante LCMS. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió nuevamente en EtOAc y se lavó con agua, salmuera y se secó utilizando MgSO₄. El solvente se evaporó y el sólido resultante se purificó mediante elución de cromatografía FLASH en seco con 30 a 40% de EtOAc en heptano para dar el producto requerido.

[00200] En referencia al Esquema de Reacción 8, Etapa 5a, se disolvió éster metil de ácido 6-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico en THF (16 vol) y se le agregaron 2M de NaOH (2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 17 horas. Se le agregó agua (32 vol) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 32 vol). Se le agregaron 2 M HCl (2 eq) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 32 vol). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y el solvente se eliminó hasta sequedad. El producto bruto compuesto se recrystalizó a partir de acetonitrilo (20 vol), se filtró y se secó en un

horno de vacío a 40 °C para dar el ácido 6-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico diana deseado.

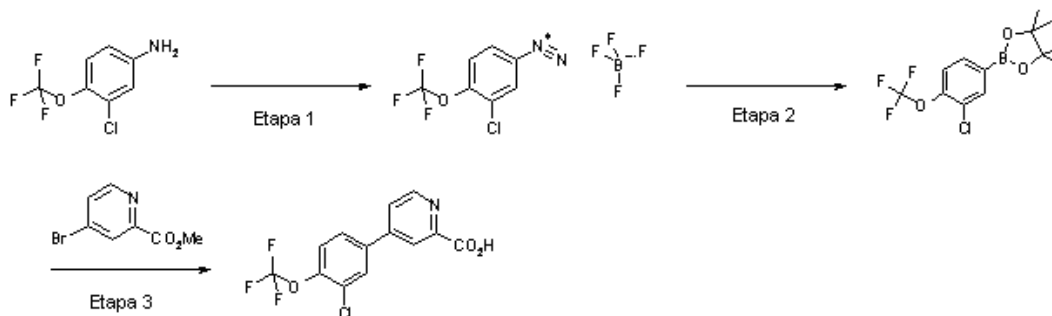
[00201] En referencia al Esquema de Reacción 8, Etapa 5b, se disolvió éster metil de ácido 6-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico en THF, se le agregaron 2M de NaOH (2 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 horas antes del análisis mediante LCMS. La reacción se evaporó a sequedad y el sólido resultante se lavó con agua y éter dietilo. El sólido se secó en un horno de vacío a 40 °C para dar el compuesto diana ácido 6-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico como sal sódica.

[00202] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectrometría de Masa
	318,64	$[M+H]^+ = 319/321$, 74% @ rt = 4,32 min
	340,62	$[M+H]^+ = 319/321$, 100% @ rt = 4,19 min

Ejemplo 9

Esquema de Reacción 9



[00203] En referencia al Esquema de Reacción 9, Etapa 1, una solución de

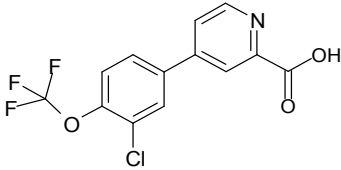
NaNO₂ (2,4 eq) en agua (5 vol) se le agregó lentamente por 30 min a una suspensión de [3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]amina (1 eq) en (7 vol) de 15% de HCl a -5 °C. El material sólido se eliminó por filtración y una solución de NaBF₄ (1,6 eq) en agua (4 vol) se mezcló con el filtrado. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con un mínimo de agua y se secó en un embudo sinterizado al vacío por 1 hora. Entonces, se secó en el horno de vacío a 40 °C hasta peso constante para dar el producto requerido.

[00204] En referencia al Esquema de Reacción 9, Etapa 2, tetrafluoroboránida de 3-cloro-4-(trifluorometoxi)benceno-1-diazonio (1 eq) se mezcló con bis(pinacolato)diboro (1,05 eq) en un frasco enfriado mediante un baño de hielo. Se le agregó MeOH (8 vol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno por 10 minutos antes de que se le agregara PdCl₂(dppf)₂.DCM (0,025 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes del análisis mediante LCMS. La reacción se evaporó a sequedad, se disolvió nuevamente en DCM, se cargó seca sobre sílice y se purificó por cromatografía rápida en seco corriendo un gradiente lento de 0 a 20% de EtOAc en heptano. Las fracciones limpias se combinaron y evaporaron a sequedad para dar el producto requerido como un aceite.

[00205] En referencia al Esquema de Reacción 9, Etapa 3, a una suspensión agitada de éster metil de ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (1 eq) en 1,4-dioxano (20 vol) se le agregó el ácido fenilborónico sustituido apropiado (1,1 eq) y Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq). Se agregó una solución de 2M de K₂CO₃ (7,5 vol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C con agitación por 16 horas bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se aisló por filtración para proporcionar el producto ácido como sal de potasio, la cual se suspendió en HCl (2M) y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El sólido se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto diana deseado.

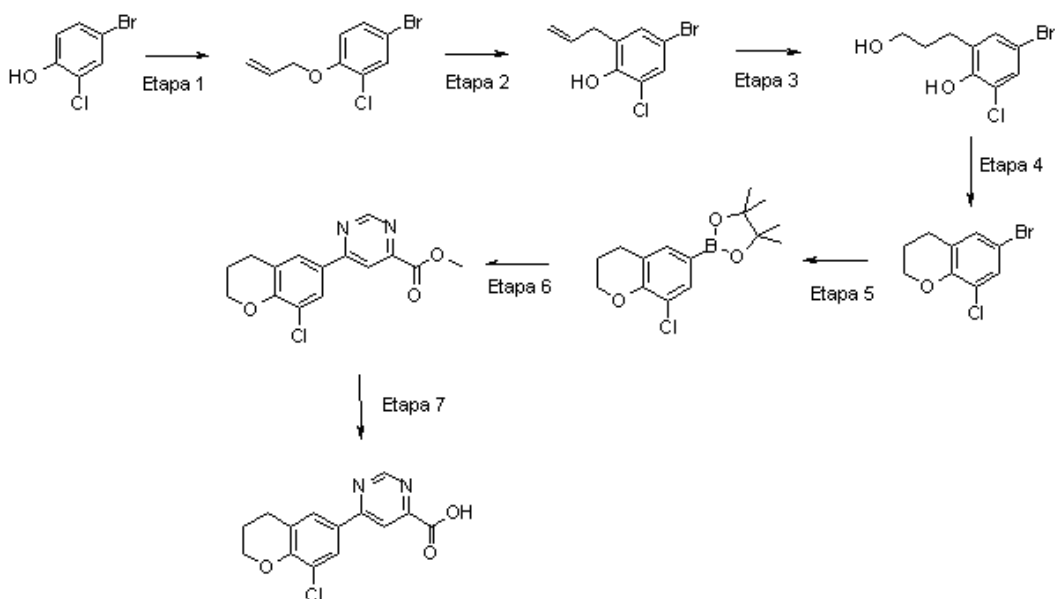
[00206] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectrometría de Masa

	317,65	[M+H] ⁺ = 317, 100% @ rt = 3,76 min
---	--------	---

Ejemplo 10

Esquema de Reacción 10



[00207] En referencia al Esquema de Reacción 10, Etapa 1, se añadió hidruro sódico (1,1 eq) en porciones a una solución fría (0 °C) agitada de 4-bromo-2-clorofenol (1,0 eq) en DMF (6 vol) y la mezcla se agitó a esta temperatura bajo una atmósfera de nitrógeno por 30 minutos. Después de este tiempo, se agregó 3-bromoprop-1-eno (1,1 eq) gota por gota y se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente antes de agitarse a esta temperatura durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (10 vol), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 vol), se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (elución: 20% de acetato de etilo, 80% de Heptano) para dar el compuesto deseado como una goma amarilla.

[00208] En referencia al Esquema de Reacción 10, Etapa 2, se suspendió

benceno 1-Aliloxi-4-bromo-2-cloro (1 eq) en mesitileno (12 vol) y la mezcla se calentó a 160 °C y se agitó a esta temperatura durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se purificó utilizando un Biotage Isolera™ (columna de sílice de 340 g, eluyendo con un gradiente de heptano a 100% de DCM) para dar el compuesto deseado como un aceite amarillo.

[00209] En referencia al Esquema de Reacción 10, Etapa 3, se agregó borano (1M de solución en THF, 1 eq) gota a gota a una solución agitada de 2-alil-4-bromo-6-cloro-fenol (1 eq) en THF (10 vol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por 4 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió mediante la adición secuencial de agua (1 eq), NaOH (1 eq) y peróxido de hidrógeno (1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por otras 2 horas. La mezcla resultante se repartió entre éter dietilo (5 vol) y agua (5 vol). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (2 vol), se secó (MgSO₄), se filtró y se dio el compuesto deseado como una goma incolora,

[00210] En referencia al Esquema de Reacción 10, Etapa 3, se agregó diacen-1,2-dicarboxilato dietílico (1 eq) gota por gota a una solución agitada de trifenilfospano (1 eq) y 4-bromo-2-cloro-6-(3-hidroxi-propil)-fenol (1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró y purificó utilizando un Biotage Isolera™ (columna de sílice de 50 g elucionando con un gradiente de 0% de heptano a 20% de acetato de etilo / 80% de heptano) para dar el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido.

[00211] En referencia al Esquema de Reacción 10, Etapa 4, se agregó bis boronato de pinacol (1,5 eq) en una porción a una solución fría (0 °C) agitada de 6-bromo-8-cloro-croman (1,0 eq) y acetato de potasio (3,5 eq) en DMSO (5 vol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno por 5 minutos, después de cuyo tiempo se agregó Pd(dppf)₂Cl₂ (0,1 eq) en una porción, se dejó calentar la mezcla a la mezcla a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura bajo una atmósfera de nitrógeno por 1 hora. Después de este tiempo el precipitado inorgánico se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó utilizando un Biotage Isolera™ (columna de sílice de 50 g elucionando con un

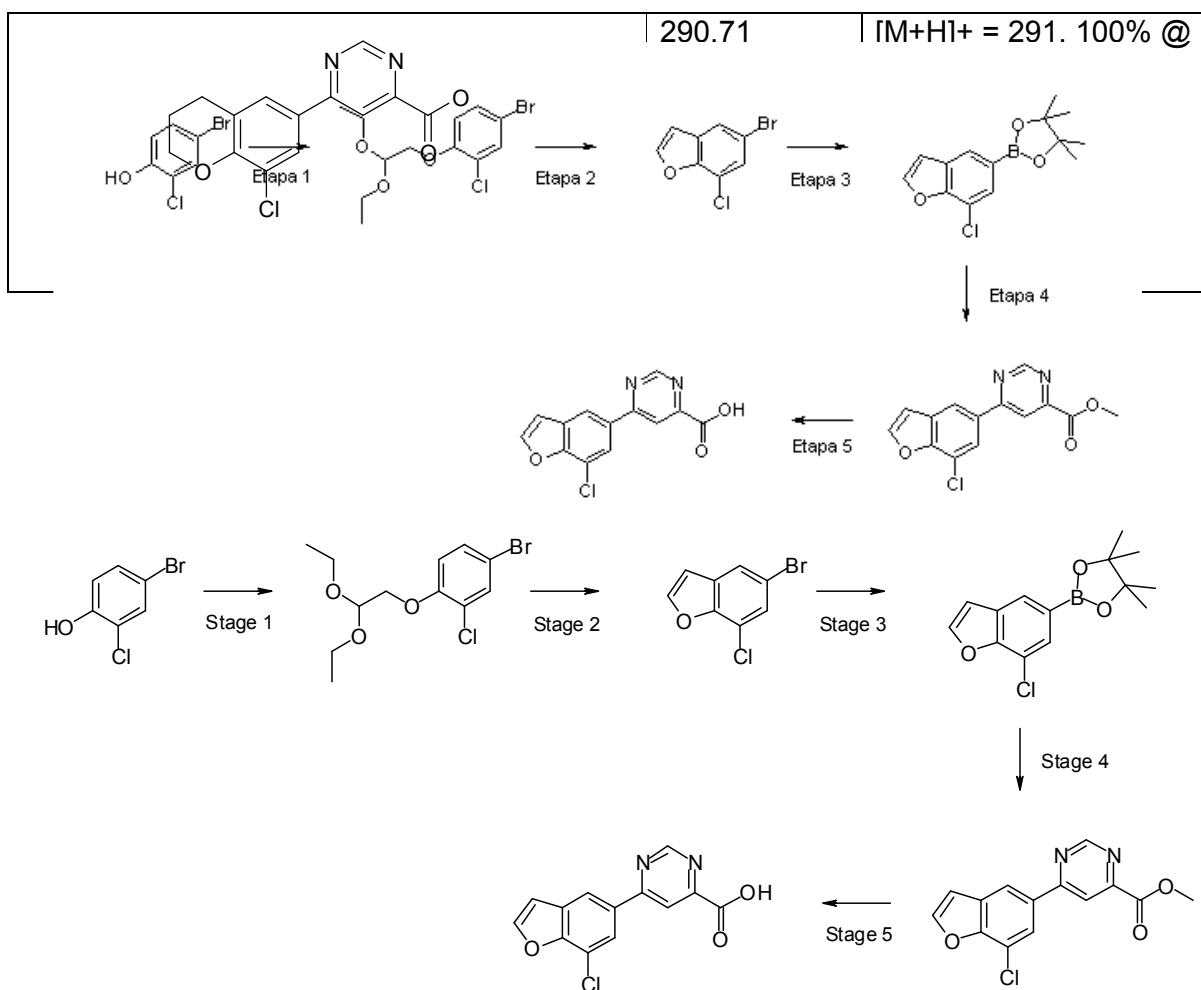
gradiente de 0% de heptano a 40% de DCM / 60% de heptano) para dar el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido.

[00212] En referencia al Esquema de Reacción 10, Etapa 5, se agregó fosfato tripotásico (2 eq) en una porción a una solución agitada de 8-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-croman (1 eq) y 4-bromopiridin-2-carboxilato de metilo (2 eq) en DMF (10 vol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno por 5 minutos, después de cuyo tiempo se agregó Pd(dppf)₂Cl₂ (0,2 eq) en una porción, entonces la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura por 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (5 vol) y agua (5 vol). Se separó la capa orgánica, se lavó secuencialmente con agua (5 vol), luego con salmuera (5 vol) antes de secarse (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó utilizando un Biotage Isolera™ (columna de sílice de 100 g elucionando con un gradiente de 0% de heptano a 80% de DCM / 20% de heptano) para dar el compuesto deseado como un sólido blanco,

[00213] En referencia al Esquema de Reacción 10, Etapa 5, se agregó 2M NaOH (4 eq) en una porción a una solución agitada de éster metilo de ácido 6-(8-cloro-croman-6-il)-pirimidin-4-carboxílico (1 eq) en etanol (1 vol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se diluyó con agua y el etanol se eliminó bajo presión reducida, La solución restante se acidificó hasta un pH de 1 con 1M de HCl y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (5 vol) y TBME (5 vol) y se secó en un horno de vacío at 40 °C durante la noche para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco,

[00214] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectrometría de Masa
------------	----------------	--



[00215] En referencia al Esquema de Reacción 11, Etapa 1, se agregó carbonato de potasio (2 eq) en porciones a una solución agitada de 4-bromo-2-clorofenol (1 eq) y bromo acetaldehído acetal dietílico (1,5 eq) en DMF (6 vol) y la mezcla se calentó a 140 °C y se calentó a esta temperatura bajo una atmósfera de nitrógeno por 3 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (20 vol) y agua (5 vol), se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó utilizando un Biotage Isolera™ (columna de sílice de 340 g elucionando con un gradiente de 0% de DCM a 60% de DCM / 40% de heptano) para obtener el compuesto deseado como un aceite incoloro.

[00216] En referencia al Esquema de Reacción 11, Etapa 2, se agregó 4-Bromo-2-cloro-1-(2,2-dietoxi-etoxi)-benceno (1 eq) en porciones como una solución en tolueno (5 vol) a ácido polifosfórico (8 eq)) a 0 °C. se dejó calentar la

suspensión resultante a temperatura ambiente antes de calentarse un reflujo y se agitó por 1 hora. Después de este tiempo la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua (10 vol) y acetato de etilo (30 vol). El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (30 vol) y agua (5 vol), se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó utilizando un Biotage Isolera™ (columna de sílice de 340 g elucionando con 100% de heptano) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco,

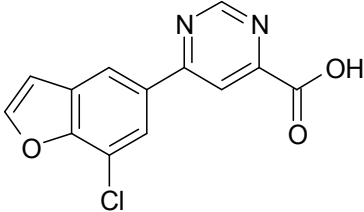
[00217] En referencia al Esquema de Reacción 11, Etapa 3, se agregó acetato de potasio (3 eq) en una porción a una solución agitada de 5-bromo-7-cloro-benzofurano (1 eq) y bis-pinacol de borano (1,1 eq) en DMF (3 vol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno por 5 minutos, después de cuyo tiempo se le agregó Pd(dppf)₂Cl₂ (0,3 eq) en una porción, entonces la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura por 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (20 vol) y agua (10 vol). La suspensión bifásica se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio y se separó la capa orgánica, se lavó secuencialmente con agua (3 veces) antes de secarse (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó utilizando un Biotage Isolera™ (columna de sílice de 100 g elucionando con 100% de heptano a 50% de DCM / 50% de heptano) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco,

[00218] En referencia al Esquema de Reacción 11, Etapa 4, se agregó fosfato tripotásico (1,4 eq) en una porción a una solución agitada de 7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofurano (1 eq) y 6-cloropirimidin-4-carboxilato de metilo (2 eq) en DMF (4 vol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno por 5 minutos, después de cuyo tiempo Pd(dppf)₂Cl₂ (0,2 eq) se le agregó en una porción;,, entonces la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura por 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (20 vol) y agua (10 vol). Se separó la capa orgánica, se lavó secuencialmente con agua (10 vol), luego con salmuera (10 vol) antes de secarse (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó

utilizando un Biotage Isolera™ (columna de sílice de 50 g elucionando con 100% de heptano to 20% de acetato de etilo / 50% de heptano) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco.,

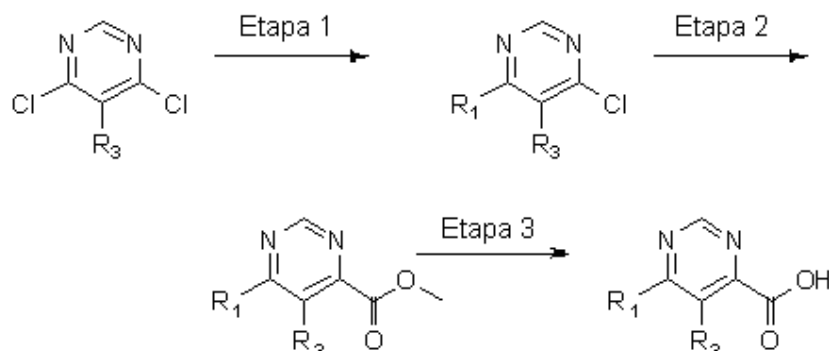
[00219] En referencia al Esquema de Reacción 11, Etapa 5, se agregó NaOH (1,5 eq) en una porción a una solución agitada de éster metil de ácido 6-(7-cloro-benzofurano-5-il)-pirimidin-4-carboxílico (1,0 eq) en THF (8 vol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Después de este tiempo, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (1 vol) y DCM (2 vol) antes de secarse al vacío. Entonces este sólido se suspendió en HCl (2M de solución, 6 vol) y acetonitrilo (6 vol), se calentó a 80 °C hasta la disolución total, entonces se enfrió a temperatura ambiente. El acetonitrilo se eliminó bajo presión reducida y el precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (1 vol) antes de secarse en un vacío durante la noche para dar el clorhidrato de sal del compuesto deseado como un sólido blanco,

[00220] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectrometría de Masa
	274,67	[M+H] ⁺ = 275/277, 98% @ rt = 3,70 min

Ejemplo 12

Esquema de Reacción 12



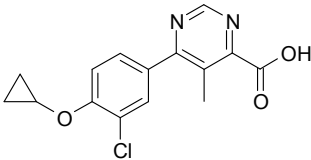
[00221] En referencia al Esquema de Reacción 12, Etapa 1, se agregó carbonato de potasio (2M de solución, 52,0 ml, 104,0 mMoles) en una porción a una solución agitada de ácido 3,4-diclorofenil-borónico (6,9 g, 37,0 mMoles) y 4,6-dicloro-5-metil pirimidina (8,5 g, 52,0 mMoles) en dioxano (150 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno por 5 minutos, después de cuyo tiempo se agregó paladio tetraquis trifenilfosfina (3,0 g, 3,0 mMoles) en una porción; entonces la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó a esta temperatura por 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DCM (500 ml), se lavó secuencialmente con agua (500 ml), luego con salmuera (500 ml) antes de secarse (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (elución: 6% de EtOAc, 94% de Heptano) para dar el compuesto deseado (6,05 g, 42% de rendimiento) como un sólido blanco. δ H (500 MHz, DMSO) 8,91 - 9,00 (1 H, m) 7,88 - 7,96 (1 H, m) 7,76 - 7,88 (1 H, m) 7,58 - 7,69 (1 H, m) 2,36 (3 H, s). Tr = 2,30 min m/z (ES+) (M+H⁺) 275, 277.

[00222] En referencia al Esquema de Reacción 12, Etapa 2, se agregó trietilamina (6,1 ml, 44,0 mMoles) en una porción a un calorímetro que contenía una solución agitada de 4-cloro-6-(3,4-dicloro-fenil)-5-metil-pirimidina (5,95 g, 22,0 mMoles) en metanol (80 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno por 5 minutos, después de cuyo tiempo Pd(dppf)2Cl₂ (0,9 g, 1,0 mMoles) se le agregó en una porción, el calorímetro se selló, se presurizó con monóxido de carbono (5

bares) y se calentó a 50 °C durante la noche. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DCM (300 ml) y se lavó secuencialmente con agua (250 ml) y salmuera (250 ml). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (elución: 40% de EtOAc, 60% de heptano) para dar el compuesto deseado (5,2 g, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. δ H (500 MHz, DMSO) 9,19 (1 H, s) 7,92 - 7,97 (1 H, m) 7,79 - 7,85 (1 H, m) 7,63 - 7,70 (1 H, m) 3,95 (3 H, s) 2,30 - 2,42 (3 H, m). Tr = 2,10 min m/z (ES+) (M+H+) 297, 299,

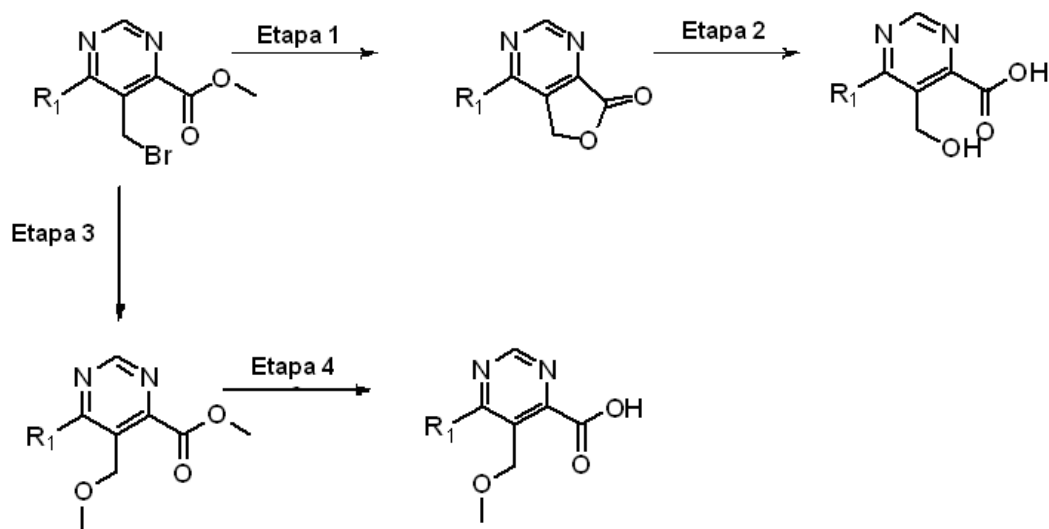
[00223] En referencia al Esquema de Reacción 12, Etapa 3, se agregó NaOH (2M de solución, 1,1 ml, 2,0 mmoles) en una porción a una solución agitada de éster metilo de ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-metil-pirimidin-4-carboxílico (0,32 g, 1,0 mmoles) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Después de este tiempo, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (1 ml) y DCM (20 ml) antes de secarse al vacío. Entonces este sólido se suspendió en HCl (2M de solución, 60 ml) y acetonitrilo (60 ml), se calentó a 80 °C hasta la disolución total; entonces se enfrió a temperatura ambiente. El acetonitrilo se eliminó bajo presión reducida y el precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (10 ml) antes de secarse en un vacío durante la noche para dar the clorhidrato de sal del compuesto deseado (0,22 g, 75% de rendimiento) como un sólido blanco,

[00224] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectrometría de Masa
	304,72	[M+H] ⁺ = 305/307, 100% @ rt = 3,64 min

Ejemplo 13

Esquema de Reacción 13



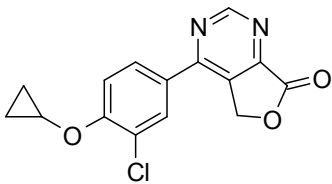
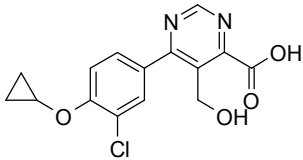
[00225] En referencia al Esquema de Reacción 13, Etapa 1, se agregó bicarbonato de sodio (0,46 g, 5,0 mMoles) en una porción a una solución agitada de éster metil de ácido 5-bromometil-6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico (0,24 g, 0,64 mMoles) en DMSO (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por 20 horas. Después de este tiempo la mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml), se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánicas se combinó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y el residuo resultante se trituró con éter dietilo. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto deseado (0,08 g, 45% de rendimiento) como un sólido anaranjado.

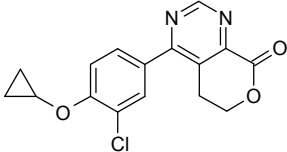
[00226] En referencia al Esquema de Reacción 13, Etapa 2, se agregó metóxido de sodio (0,02 g, 0,36 mMoles) en una porción a una solución agitada de 4-(3,4-dicloro-fenil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-7-ona (0,05 g, 0,18 mMoles) en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por 20 horas. Después de este tiempo, se agregó hidróxido de sodio (2M de solución, 0,05 ml, 0,89 mMoles) y la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó a esta temperatura por otras 4 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con metanol (5 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto deseado (0,01 g, 5% de rendimiento) as un sólido blanquecino.

[00227] En referencia al Esquema de Reacción 13, Etapa 3, se agregó metóxido de sodio (0,03 g, 0,53 mMoles) en una porción a una solución agitada de éster metil de ácido 5-bromometil-6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico (0,1 g, 0,26 mMoles) en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por 20 horas. Después de este tiempo la mezcla se concentró y el residuo resultante se recogió en DCM (10 ml). La solución se lavó consecutivamente con agua (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), antes de separarse, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (elución: 100% de DCM a 99% de DCM: 1% de Metanol) para dar el compuesto deseado (0,02 g, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. Tr = 2,11 min m/z (ES+) (M+H+) 327, 329.

[00228] En referencia al Esquema de Reacción 13, Etapa 4, se agregó hidróxido de sodio (0,05 ml, 0,1 mMoles) en una porción a una solución agitada de metil 6-(3,4-diclorofenil)-5-(metoximetil)pirimidin-4-carboxilato (0,1 g, 0,26 mMoles) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por 20 horas. Después de este tiempo el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (1 ml) y se secó bajo vacío para dar el compuesto deseado (0,004 g, 15% de rendimiento) como un sólido blanco,

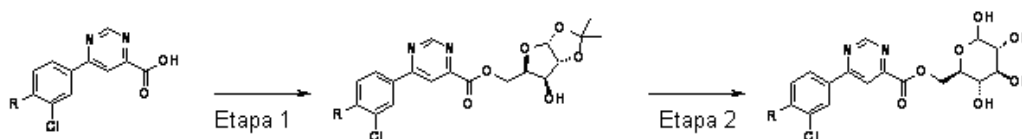
[00229] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectrometría de Masa
	302,72	[M+H] ⁺ = 303/305, 100% @ rt = 4,20 min
	320,72	[M+H] ⁺ = 321/323, 100% @ rt = 3,29 min

	316,75	[M+H] ⁺ = 317/319, 100% @ rt = 3,89 min
---	--------	---

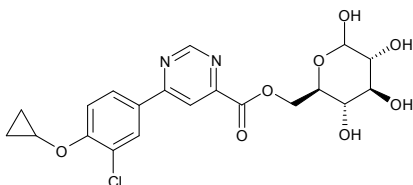
Ejemplo 14

Esquema de Reacción 14



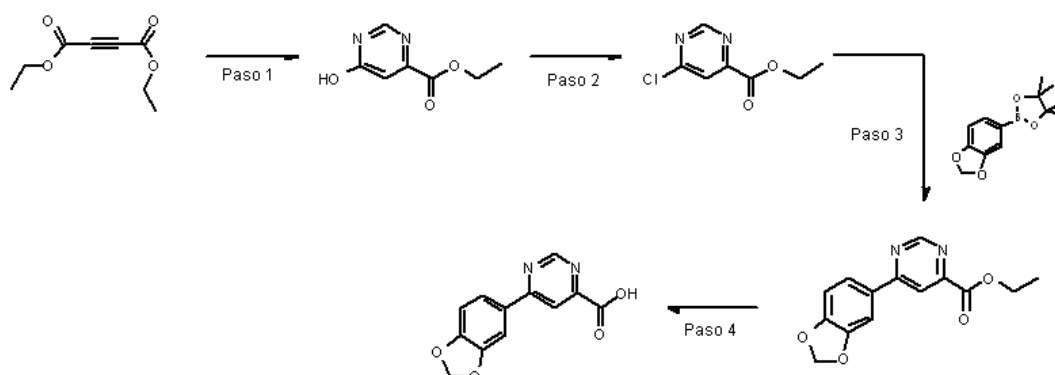
[00230] En referencia al Esquema de Reacción 14, Etapa 1, se agregó cloruro de 2,2-Dimetilpropanoilo (0,07 ml, 0,53 mMoles) le agregó gota por gota a una solución agitada de ácido 6-(3-cloro-4-ciclopropoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico (0,15 g, 0,48 mMoles) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de este tiempo la mezcla se le agregó en porciones a una solución de (1R)-1-[(3aR,5R,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetil-tetrahydro-2H-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]etan-1,2-diol (0,32 g, 1,44 mMoles) en piridina (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por 18 horas. La mezcla resultante se concentró y el residuo se repartió entre DCM (50 ml) y agua (20 ml). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Entonces el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (elución: 100% de acetato de etilo) para dar el compuesto deseado (0,095 g, 34% de rendimiento) como un aceite incoloro. Tr = 1,95 min m/z (ES⁺) (M+H⁺) 493,

[00231] En referencia al Esquema de Reacción 14, Etapa 2, se agregaron 4M de HCl en solución de dioxano (5 ml) en una porción a una solución agitada de ácido 6-(3-cloro-4-ciclopropoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico éster 6-hidroxi-2,2-dimetil-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-ilometil (0,095 g, 0,19 mMoles) en dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró y el residuo resultante entonces se purificó mediante prep HPLC para dar el compuesto del título (0,01 g, 13% de rendimiento) como un vidrio incoloro.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectrometría de Masa
	452,85	[M+Na] ⁺ = 475,0 @ rt = 3,36+3,41 min

Ejemplo 15

Esquema de Reacción 15



[00232] En referencia al Esquema de Reacción 15. Etapa 1, se agregó trietilamina (19,01 ml, 146,92 mMoles) gota por gota a una solución de but-2-indioato dietilo (25,0 g, 146,92 mMoles) y clorhidrato de formamidina (11,83 g, 146,92 mMoles) en acetonitrilo (500 ml). La solución roja resultante se calentó a 80 °C por 2,5 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C utilizando un baño saturado de NaCl/hielo y la reacción se agitó a esta temperatura por 25 minutos. Después de este tiempo el precipitado sólido resultante se recogió mediante succión y se secó en un embudo sinterizado por 30 minutos al vacío a temperatura ambiente antes de secarse en el horno de vacío a temperatura ambiente por 3 horas para dar el compuesto deseado (21,3 g, 86% de rendimiento) como un sólido marrón pálido. Tr = 0,85 min (método de 3,5 minutos) m/z (ES⁺) (M+H⁺) 169,

[00233] En referencia al Esquema de Reacción 15. Etapa 2, se disolvió 6-hidroxipirimidin-4-carboxilato de etilo (21,3 g, 126,67 mMoles) en DMF seco (100 ml) en un matraz de dos cuellos. El matraz se purgó con un chorro de nitrógeno

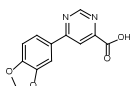
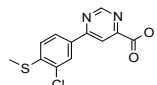
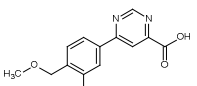
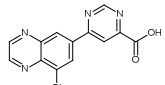
mientras que se enfrió en un baño de hielo por 10 minutos. Después de este tiempo, se agregó cloruro de tionilo (15,6 ml, 215,6 mMoles) gota por gota por 20 minutos, antes de calentarse a la temperatura ambiente y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno por 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre ~100 ml de agua helada. Se agregó TBME (100 ml), se separó la capa orgánica y la solución acuosa se extrajo con TBME adicional (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron consecutivamente con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml) antes de secarse (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto deseado (8,8 g, 37% de rendimiento) como un polvo naranja claro. δH (500 MHz, DMSO) 9,23 (d, $J = 0,95$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J = 1,10$ Hz, 1 H), 4,39 (q, $J = 7,09$ Hz, 2 H), 1,34 (t, $J = 7,17$ Hz, 3 H). Tr = 1,43 min (método de 3,5 minutos) m/z (ES+) (M+H+) 187,

[00234] En referencia al Esquema de Reacción 15. Etapa 3, se agregó fosfato tripotásico (1,12 g, 5,63 mMoles) en una porción a una solución agitada de 2-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,93 g, 3,75 mMoles) y 6-cloropiridin-4-carboxilato de etilo (0,7 g, 3,75 mMoles) en DMF (20 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno por 5 minutos, después de cuyo tiempo $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0,14 g, 0,19 mMoles) se le agregó en una porción; entonces la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura por 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó secuencialmente con agua (100 ml), luego con salmuera (100 ml) antes de secarse (MgSO_4), se filtró y se concentró. El sólido marrón resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elución: 40% de EtOAc, 60% de Heptano) para dar el compuesto deseado (0,31 g, 31% de rendimiento) como un sólido blanco. Tr = 1,87 min m/z (ES+) (M+H+) 273.

[00235] En referencia al Esquema de Reacción 15. Etapa 4, se agregó NaOH (2M de solución, 0,63 ml, 1,27 mMoles) en una porción a una solución agitada de 6-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)pirimidin-4-carboxilato de etilo (0,31 g, 1,15 mMoles) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas antes de calentarse un reflujo por 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante

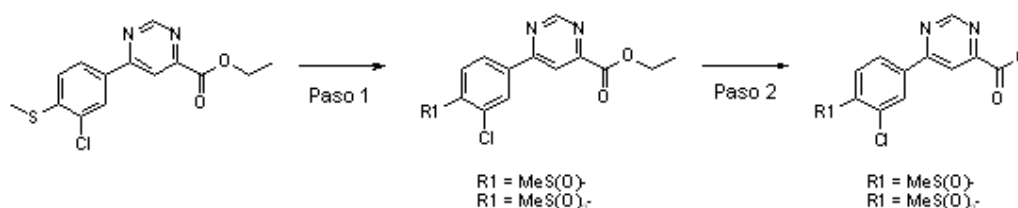
se recogió por filtración, se lavó con THF (20 ml) antes de secarse al vacío para dar el compuesto deseado (0,17 g, 56% de rendimiento, >99% de pureza) como un sólido blanco,

[00236] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de Espect. de Masa
	244.04	[M+H] ⁺ = 245/247, 99% @ rt = 3.08 min
	280.73	[M+H] ⁺ = 281/283, 99% @ rt = 2.61 min
	278.04	[M+H] ⁺ = 279/281, 100% @ rt = 3.65 min
	286.2	[M+H] ⁺ = 287/289, 100% @ rt = 3.03 min

Ejemplo 16

Esquema de Reacción 16

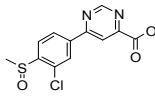
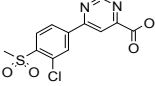


[00237] En referencia al Esquema de Reacción 16, Etapa 1. A una solución de oxono (0,25 g, 0,40 mMoles) en agua (12 ml) se le agregó en porciones por 15 minutos a una solución agitada de 6-[3-cloro-4-(metilsulfanil)fenil]pirimidin-4-carboxilato de etilo(0,25 g, 81 mMoles) en acetona (12 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por 18 horas. Después de este tiempo, la reacción se repartió entre agua (20 ml) y acetato de

etilo (50 ml). Se separó la capa orgánica y la solución acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 50 ml). Entonces se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó en un Biotage Isolera™ (15% de acetato de etilo, 90% de Heptanos a 100 % de acetato de etilo) para dar el compuesto deseado (0,2 g, 76% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,48 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 1,22 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 1,64, 8,22 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,58 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,11 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,11 Hz, 3H). Tr = 1,64 min m/z (ES+) (M+H+) 325, 327,

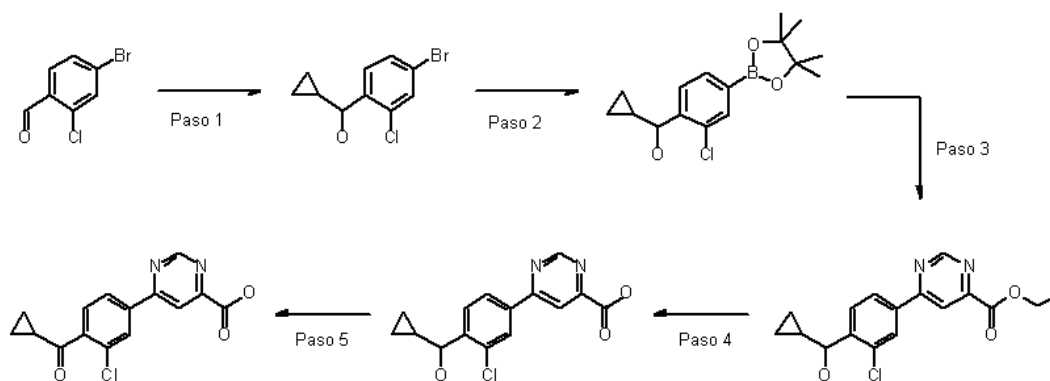
[00238] En referencia al Esquema de Reacción 16, Etapa 2, se agregó NaOH (2M de solución, 0,33 ml, 0,66 mMoles) en una porción a una solución agitada de 6-(3-cloro-4-metanosulfinilfenil)pirimidin-4-carboxilato de etilo (0,19 g, 0,61 mMoles) en THF (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 7 horas. Después de este tiempo, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con THF (10 ml) antes de secarse al vacío para dar el compuesto deseado (0,17 g, 84% de rendimiento, >99% de pureza) como un sólido blanco,

[00239] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de Espect. de Masa
	296.73	[M+H] ⁺ =297/299 98.9% @ rt = 2.83min
	312.73	[M+H] ⁺ = 313/315 100% @ rt = 2.92 min

Ejemplo 17

Esquema de Reacción 17



[00240] En referencia al Esquema de Reacción 17, Etapa 1, se agregó Bromuro de ciclopropil magnesio (0,5M solución en THF, 100,0 ml, 50,0 mMoles) en porciones por 1 hora a una solución agitada fría (-78 °C) de 4-bromo-2-clorobenzaldehído (5,5 g, 25,0 mMoles) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó por 1 hora antes de dejarla calentarse a temperatura ambiente y se agitó por otras 18 horas. Después de este tiempo, la reacción se enfrió mediante la adición de cloruro de amonio saturado (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) antes de secarse (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (elución: 10% de acetato de etilo, 90% de Heptanos) para dar el compuesto deseado (5,05 g, 77% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. δ H (500 MHz, DMSO) 7,66 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,50 - 7,60 (m, 2 H) 5,43 (br, s., 1 H) 4,59 (d, J = 5,20 Hz, 1 H) 1,04 - 1,15 (m, 1 H) 0,29 - 0,46 (m, 4 H),

[00241] En referencia al Esquema de Reacción 17, Etapa 2, se agregó acetato de potasio (3,72 g, 40,0 mMoles) en una porción a una solución agitada de (4-bromo-2-clorofenil)(ciclopropil)metanol (3,3 g, 1,3 mMoles) y bis-pinacol de borano (3,85 g, 1,5 mMoles) en DMSO (35 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno por 5 minutos, después de cuyo tiempo Pd(dppf)₂Cl₂ (0,46 g, 0,6 mMoles) se agregó en una porción, entonces la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura por 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La suspensión bifásica se filtró a través de papel filtro de fibra de vidrio y se separó la capa orgánica, se lavó secuencialmente con agua (3 x 100 ml) antes de secarse (MgSO₄), se filtró

y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (elución: 80% de Heptano, 20% de DCM y 2 ml de trietilamina) para dar el compuesto deseado (3,5 g, 90% de rendimiento) como un aceite incoloro. δ H (500 MHz, DMSO) 7,61 (s, 2 H) 7,56 (s, 1 H) 5,39 (d, J = 4,41 Hz, 1 H) 4,66 (t, J = 5,20 Hz, 1 H) 1,24 - 1,36 (m, 12 H) 1,05 - 1,12 (m, 1 H) 0,24 - 0,47 (m, 4 H),

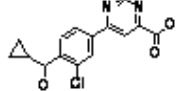
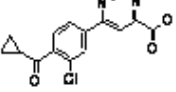
[00242] En referencia al Esquema de Reacción 17, Etapa 3, se agregó fosfato tripotásico (1,03 g, 4,8 mMoles) en una porción a una solución agitada de [2-cloro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil](ciclopropil)metanol (1,0 g, 3,2 mMoles) y (0,73 g, 3,89 mMoles) en DMF (20 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno por 5 minutos, después de cuyo tiempo Pd(dppf)₂Cl₂ (0,13 g, 0,16 mMoles) se le agregó en una porción, entonces la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura por 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó secuencialmente con agua (50 ml), luego con salmuera (50 ml) antes de secarse (MgSO₄), se filtró y se concentró. La goma roja resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (elución: 40% de EtOAc, 60% de Heptano) para dar el compuesto deseado (0,74 g, 65% de rendimiento) como un aceite incoloro. δ H (500 MHz, DMSO) 9,42 (d, J = 1,10 Hz, 1 H) 8,57 (d, J = 1,10 Hz, 1 H) 8,22 - 8,36 (m, 2 H) 7,79 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 5,52 (br, s., 1 H) 4,72 (d, J = 5,99 Hz, 1 H) 4,43 (q, J = 7,09 Hz, 2 H) 1,38 (t, J = 7,09 Hz, 3 H) 1,15 - 1,22 (m, 1 H) 0,29 - 0,53 (m, 4 H). Tr = 2,27 min m/z (ES+) (M+H⁺) 321.

[00243] En referencia al Esquema de Reacción 17, Etapa 4, se agregó NaOH (2M de solución, 0,24 ml, 0,48 mMoles) en una porción a una solución agitada de 6-{3-cloro-4-[ciclopropil(hidroxi)metil]fenil}pirimidin-4-carboxilato de etilo (0,16 g, 0,48 mMoles) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Después de este tiempo, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (1 ml) y DCM (20 ml) antes de secarse al vacío para dar el compuesto deseado (0,065 g, 41% de rendimiento) como un sólido blanco,

[00244] En referencia al Esquema de Reacción 17, Etapa 5, se agregó Periodinano de Dess-Martin (0,36 g, 1,08 mMoles) en porciones a una solución

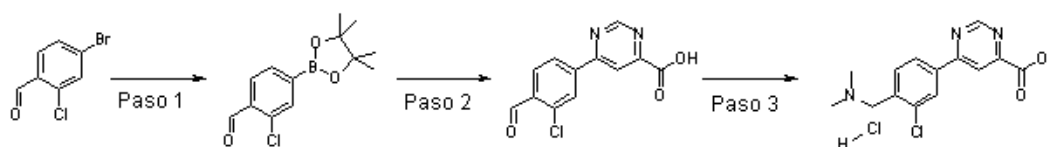
agitada enfriada (0 °C) de ácido 6-{3-cloro-4-[ciclopropil(hidroxi)metil]fenil}pirimidin-4-carboxílico (0,36 g, 1,08 mMoles) en DCM (3 ml) y se dejó calentar la mezcla a la mezcla a temperatura ambiente y se agitó por 18 horas. Después de este tiempo, la mezcla se repartió entre DCM (20 ml) y bicarbonato de sodio saturado (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml) antes de secarse (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (elución: 20% de acetato de etilo, 80% de Heptanos) para dar el compuesto deseado (0,26 g, 74% de rendimiento) como un sólido blanco,

[00245] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espect. de Masa
	304,74	[M+H] ⁺ = 305/307, 98%@ rt = 3,25 min
	302,72	[M+H] ⁺ = 303/305, 100%@ rt = 3,54 min

Ejemplo 18

Esquema de Reacción 18



[00246] En referencia al Esquema de Reacción 18, Etapa 1. A una solución agitada de 4-bromo-2-clorobenzaldehído (0,51 g, 2,32 mMoles) en una mezcla de dioxano seco (2,5 ml) y DMF seco (0,60 ml) se le agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (0,64 g, 2,52 mMoles) y acetato de potasio (0,7 g, 7,13 mMoles). La mezcla se desgasificó y entonces se le agregó 1,1'-bis (difenilfosfanil) ferroceno - dicloropaladio (1:1) (0,08 g, 0,11 mMoles). La mezcla se desgasificó adicionalmente antes de calentarse hasta 80 °C por 3 horas bajo una atmósfera de gas nitrógeno. A la mezcla de reacción enfriada se le agregó agua (30 ml) y EtOAc (15 ml); la capa orgánica entonces se lavó con una mezcla de 3:1 de agua y salmuera (2 x 40 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante entonces se adsorbió sobre de sílice (1,6 g) y se purificó por cromatografía rápida en seco (0 a 20% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto deseado (0,25 g, 37% de rendimiento @ 90% de pureza NMR) como un sólido blanco parcial. Tr = 1,46 min (63%) y 2,45 min (30%) m/z (ES⁺) (M+H⁺) sin ionización.

[00247] En referencia al Esquema de Reacción 18, Etapa 2, a una solución agitada desgasificada de 6-cloropirimidin-4-carboxilato de etilo (0,17 g, 0,9 mMoles) y 2-cloro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (0,22 g, 0,81

mMoles) en dioxano (2,5 ml) se le agregó 2M K₂CO₃ (1,25 ml), Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 0,05 mMoles) y la mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente antes de calentarse a 90 °C bajo una atmósfera de gas nitrógeno por 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Entonces se agregó agua (5 ml) y el sólido se filtró, se lavó con agua (2 ml), acetona (3 x 2 ml) y se secó al vacío. El sólido se suspendió en una mezcla de EtOAc (30 ml) y 1N HCl (10 ml) y entonces se calentó para obtener una solución parcial. El sistema enfriado de dos fases se sonicó para lograr una disolución total. La capa de solución acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (10 ml); los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto deseado (0,1 g, 42% de rendimiento @ 85% de pureza) como un sólido color beige. Tr = 1,58 min m/z (ES+) (M+H+) 263/265,

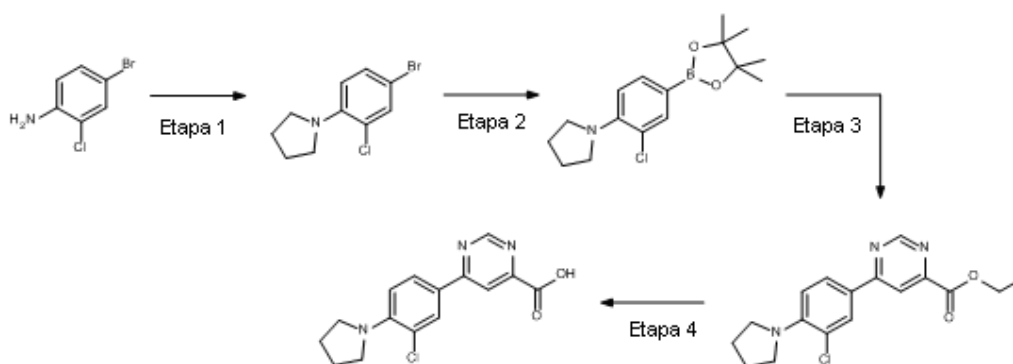
[00248] En referencia al Esquema de Reacción 18, Etapa 3, a una suspensión agitada de ácido 6-(3-cloro-4-formilfenil)pirimidin-4-carboxílico (93 mg, 0,35 mMoles) en 1,2-dicloroetan (5 ml) se le agregó dimetilamina (2M de solución en THF, 0,53 ml) a temperatura ambiente seguida de tamices moleculares y triacetoxiborohidruro de sodio (125 mg, 0,59 mMoles). Después de 1,5 horas, se agregó ácido acético (31 µl, 0,54 mMoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2,5 días. Se agregó dimetilamina adicional (2M de solución en THF, 1,0 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (130 mg) y la mezcla se agitó por 6 hr antes de una cantidad adicional de dimetilamina (2M de THF, 1,0 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (130 mg) y Cao (62 □L). La mezcla entonces se agitó por 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. A una solución de 1:1 (v/v) MeCN:agua (0,5 ml) se le agregó el residuo resultante y entonces se agregó HCl concentrado (0,5 ml) gota por gota. El producto bruto se disolvió y se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo y agua) para dar 14 mg de un sólido blanquecino. El sólido se purificó adicionalmente por sonicación en TBME (1 ml) y se recogió por filtración. El sólido se lavó con TBME (4 x 1 ml) y se secó para dar el compuesto deseado (7,8 mg, 7,9% de rendimiento @ 95% de pureza) como un sólido blanquecino,

[00249] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de Espectr. de Masa
	291.74	$[M+H]^+ = 292/294, 100\% \text{ @ } t_r = 2.00 \text{ min}$

Ejemplo 19

Esquema de Reacción 19



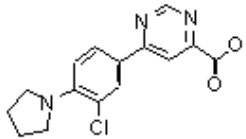
[00250] En referencia al Esquema de Reacción 19, Etapa 1, se calentaron 4-Bromo-2-cloroanilina (2,0 g, 9,69 mMoles), 1,4-dibromobutano (2,31 ml, 19,4 mMoles), carbonato de potasio (2,68 g, 19,4 mMoles), agua (25 ml) y dioxano (10 ml) a 100 °C durante la noche con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se dejó enfriar; entonces se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un aceite naranja. La cromatografía de columna (Elución: 0 a 20% de EtOAc-heptano) permitió obtener el compuesto deseado (1,16 g, 45% de rendimiento) como un aceite amarillo. δ H (500 MHz, DMSO-d₆) 7,48 (d, J = 2,36 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 2,36, 8,83 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,83 Hz, 1H), 3,29 - 3,33 (m, 4H), 1,87 (td, J = 3,43, 6,38 Hz, 4H); Tr (3 min) = 2,68 min m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 260, 262.

[00251] En referencia al Esquema de Reacción 19, Etapa 2, se suspendieron acetato de potasio (1,31 g, 13,4 mMoles), bis(pinacolato)diboron (1,36 g, 5,32 mMoles) y 1-(4-bromo-2-clorofenil)pirrolidina (1,16 g, 4,45 mMoles)

en DMSO (15 ml). La solución se desgasificó con N₂ por 5 min. Se agregó PdCl₂(dppf) (0,16 g, 0,22 mMoles) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (30 ml) a la reacción y la solución acuosa se extrajo utilizando EtOAc (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un aceite negro, La cromatografía de columna (Elución; 8% de EtOAc-heptano) permitió obtener el compuesto deseado (1,14 g, 83% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. Tr (3 min) = 2,70 min m/z (ES+) (M+H)⁺ 307.

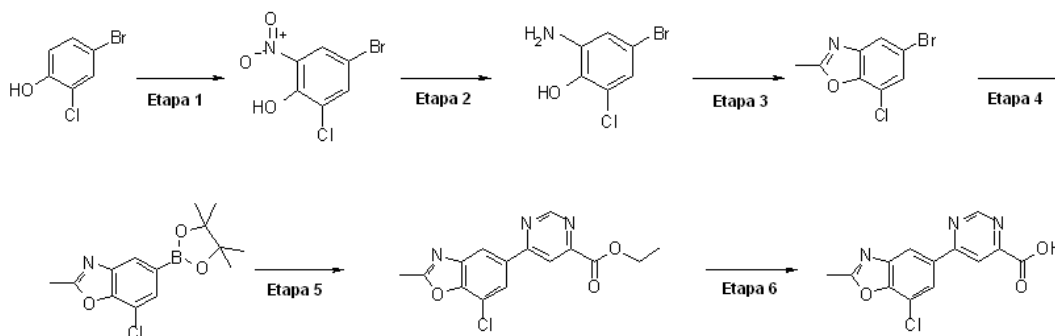
[00252] En referencia al Esquema de Reacción 19, las etapas 3 y 4 se llevaron a cabo según se describe en el Esquema de Reacción 15.

[00253] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectr. de Masa
	303,74	[M+H] ⁺ =304/306, 100 % @ it = 4.14 min

Ejemplo 20

Esquema de Reacción 20



[00254] En referencia al Esquema de Reacción 20, Etapa 1, en un matraz

de tres cuellos con embudo de goteo, termómetro y burbujeador de nitrógeno (sin entrada de nitrógeno), se disolvió totalmente 4-bromo-2-clorofenol (5,0 g, 0,024 mol) en ácido acético (25 ml) a temperatura ambiente. Se le agregó ácido nítrico (70%, 2,9 ml, 0,048 mol) lentamente, gota por gota, por aproximadamente 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. La reacción se tornó anaranjada con un precipitado naranja. La reacción se agitó por otras 4 horas a 20 °C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se transfirió cuidadosamente mediante una pipeta sobre aproximadamente 50 ml de hielo. Una vez que el hielo se hubo derretido, el precipitado amarillo se filtró y se lavó con agua (50 ml). El sólido amarillo se secó con aire al vacío por 1 hora antes de disolverse en DCM y se cargó seco sobre 5,5 g de sílice. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (elución; 100% de heptano, a 20% de DCM en heptano, a 40% de DCM en heptano, a 50% de DCM en heptanos) para dar el compuesto deseado (4,38 g, 72% de rendimiento @ 100% de pureza UV) como un sólido amarillo. Tr = 1,97 min m/z (ES+) sin ionización,

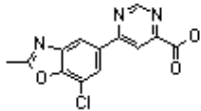
[00255] En referencia al Esquema de Reacción 20, Etapa, se disolvió 2, 4-Bromo-6-cloro-2-nitrofenol (4,38 g, 17,35 mMoles) en etanol (120 ml). Se agregó agua (28 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (28 ml) seguida de polvo de hierro (7,75 g, 139 mMoles). La reacción se calentó a 50 °C y se agitó por 1 hora, después de cuyo tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celita (aproximadamente, 5 cm en un tubo Jones), se lavó con 50 ml de EtOH seguida de EtOAc excesivo hasta que el líquido corría claro. La capa orgánica se lavó con agua (50 ml). El agua se extrajo nuevamente con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se cargó seco sobre 5 g de sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elución; 0 a 30% de EtOAc en heptanos) para dar el compuesto deseado (2,76 g, 72% de rendimiento @ 100% de pureza UV) como un sólido marrón pálido. Tr = 1,65 min m/z (ES+) (M+H+) 222/224/226,

[00256] En referencia al Esquema de Reacción 20, Etapa 3, se disolvió 2-Amino-4-bromo-6-clorofenol (2,66 g, 11,96 mMoles) en trietilortoacetato (24 ml),

se le agregó monohidrato de pTSA (0,068 g, 0,359 mMoles) y la reacción se agitó a 140 °C durante la noche. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó mediante succión a temperatura ambiente por 2 horas para dar el compuesto del título (1,58 g, 54% de rendimiento @ 100% de pureza UV) como un sólido blanco. Tr = 2,07 min m/z (ES+) (M+H+) 246/248,

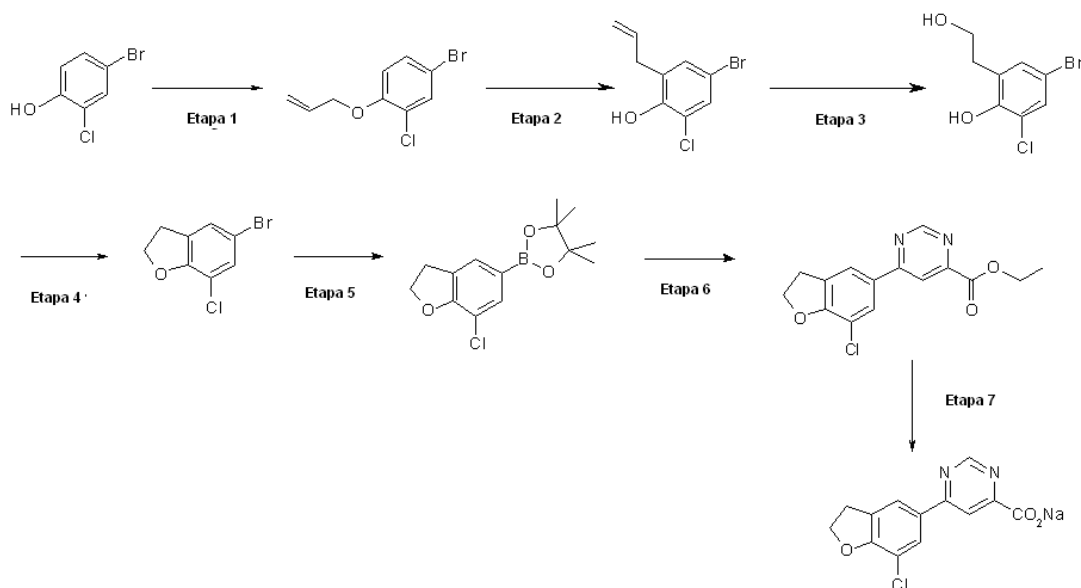
[00257] En referencia al Esquema de Reacción 20, las etapas 4, 5 y 6 se llevaron a cabo como se describe en el Esquema de Reacción 15.

[00258] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectr. de Masa
	289,68	[M+H] ⁺ = 290/292, 100% @ rt= 3.42 min

Ejemplo 21

Esquema de Reacción 21



[00259] En referencia al Esquema de Reacción 21, Etapa 1, a una solución de 4-bromo-2-clorofenol (10,0 g, 48,0 mMoles) en DMF anhidro (30 ml) se le agregó una suspensión agitada de hidruro de sodio (2,31 g, 58,0 mMoles) en DMF (20 ml) enfriada a 0 °C bajo nitrógeno por 15 min y agitación continua por 30 min. Se le agregó 3-Bromoprop-1-eno (7,00 g, 58,0 mMoles) gota por gota a 0 °C. Después de 1 h, se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y entonces se agitó por 3 d. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) por 10 min con enfriamiento con hielo y la mezcla se concentró. El residuo se trató con agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 120 ml). Los extractos orgánicos combinados, secos (Na₂SO₄) se concentraron para dar un aceite que contenía DMF. Una solución del aceite en acetato de etilo (100 ml) se lavó con agua (100 ml) y la capa orgánica (Na₂SO₄) seca se concentró para dar el compuesto deseado (11,6 g, 87% de rendimiento) como un aceite incoloro. δ H (500 MHz, CDCl₃) 7,50 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 2,40, 8,77 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 6,04 (ddt, J = 5,10, 10,38, 17,14 Hz, 1H), 5,45 (dd, J = 1,44, 17,26 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 1,33, 10,57 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,10 Hz, 2H).

[00260] En referencia al Esquema de Reacción 21, Etapa 2, una solución de 1-alilos-4-bromo-2-cloro-benceno (90%, 11,6 g, 42 mMoles) en mesitileno

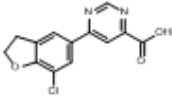
(200 ml) se calentó bajo nitrógeno por 48 h a 190 °C con agitación. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía de columna (Elución: 0 a 10% de EtOAc-heptano) para obtener el compuesto deseado (4,66 g, 36% de rendimiento) como un aceite incoloro. Tr (3 min) = 2,22 min m/z (ES+) (M+H+) 245, 247.

[00261] En referencia al Esquema de Reacción 21, Etapa 3, se agregó periodato de sodio (9,04 g, 42,3 mMoles) a una mezcla agitada de 2-alil-4-bromo-6-cloro-fenol (5,23 g, 21,1 mMoles). THF (100 ml) y agua (100 ml) a temperatura ambiente. Después de 5 min, se agregó tetróxido de osmio (13,5 ml de a 0,157 M solución en agua, 2,1 mMoles) y la agitación se continuó por 1,5 h. La mezcla se vertió en salmuera (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos secos (Na₂SO₄) se concentraron para dar un aceite oscuro. Una solución agitada del aceite oscuro en metanol (100 ml) bajo nitrógeno se enfrió a 0 °C y se trató con borohidruro de sodio (2,40 g, 63,4 mMoles) en pequeñas porciones por 20 min, manteniendo la temperatura entre 0 y 10 °C. Después de agitación por 16 h, la mezcla se concentró, se trató con solución acuosa de 1M de ácido clorhídrico (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados, secos (Na₂SO₄) se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Elución: 5-40% de EtOAc-heptano) para obtener el compuesto deseado (1,60 g, 27% de rendimiento) como un aceite incoloro. Tr (3 min) = 1,81 min m/z (ES+) (M+H+) 249, 251.

[00262] En referencia al Esquema de Reacción 21, Etapa 4, se agregó DIAD (1,52 ml, 7,70 mMoles) a una solución agitada de 4-bromo-2-cloro-6-(2-hidroxi-etil)-fenol (1,49 g, 5,92 mMoles) y trifenilfosfina (2,02 g, 7,70 mMoles) en THF seco (1,5 ml) bajo nitrógeno, con enfriamiento con hielo. Después de agitación por 16 h a temperatura ambiente, la solución se evaporó y el aceite residual purificado mediante cromatografía de columna (Elución: 0 a 10% de EtOAc-heptano) proporcionó el compuesto deseado (1,20 g, 68% de rendimiento) como un aceite incoloro. Tr (3 min) = 2,27 min m/z (ES+) sin ionización,

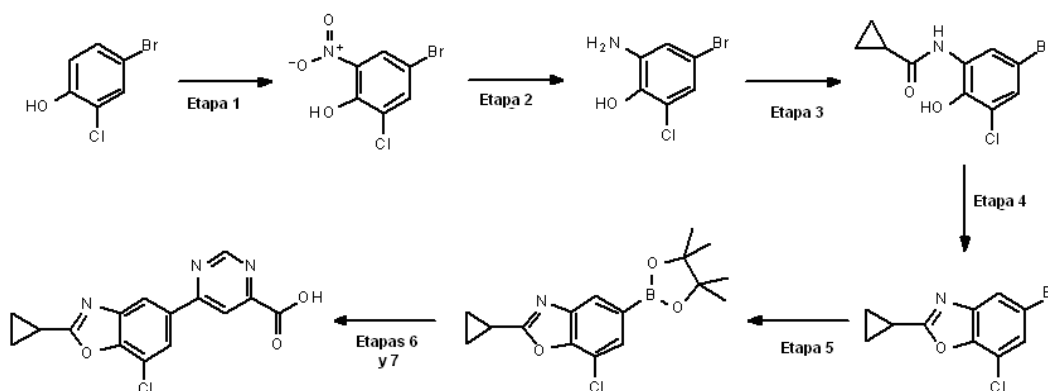
[00263] En referencia al Esquema de Reacción 21, las etapas 5, 6 y 7 se llevaron a cabo como se describe en el Esquema de Reacción 15.

[00264] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectr. de Masa
	276,03	[M+H] ⁺ = 277/279, 100 % @ rt= 3.53 min

Ejemplo 22

Esquema de Reacción 22



[00265] En referencia al Esquema de Reacción 22, Etapa 1, se disolvió 4-Bromo-2-clorofenol (14,0 g, 0,067 mol) en ácido acético (75 ml) a temperatura ambiente. Se agregó ácido nítrico (70%, 8,00 ml, 0,145 mol) gota por gota por aproximadamente 30 min manteniendo la temperatura aproximadamente en 20 a 22 °C. Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió cuidadosamente mediante una pipeta sobre aproximadamente 100 ml de hielo. Una vez que el hielo se hubo derretido, el precipitado amarillo se filtró, lavándolo con una muy pequeño volumen de agua. El sólido amarillo se secó mediante succión. La purificación mediante cromatografía rápida en seco

(Elución: 0 a 50% de DCM-heptano) permitió obtener el compuesto deseado (12,0 g, 70% de rendimiento) como un polvo amarillo. δ H (500 MHz, DMSO) 11,35 (br, s., 1 H) 8,09 (d, J = 2,52 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,52 Hz, 1 H); Tr (3 min) = 1,97 min m/z (ES+) sin ionización,

[00266] En referencia al Esquema de Reacción 22, Etapa 2, se disolvió 4-Bromo-2-cloro-6-nitrofenol (12,0 g, 47,5 mMoles) en etanol (350 ml). Se agregó agua (80 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (80 ml), seguida de polvo de hierro (21,2 g, 380 mMoles). La reacción se calentó a 50 °C y se agitó por 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla prelavada de celita, lavándolo con 100 ml de EtOH, seguido de exceso de EtOAc (aproximadamente, 1,5 l) hasta que el líquido corría claro. El filtrado se concentró para eliminar los solventes orgánicos. Se agregó EtOAc (aproximadamente, 400 ml) al residuo acuoso y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con agua (150 ml) y salmuera (100 ml). Las capas acuosas se extrajeron nuevamente con EtOAc (2 x 150 ml). Los orgánicos combinados se filtraron para eliminar un sólido marrón pálido y se evaporaron a sequedad para dar un sólido púrpura. La cromatografía rápida en seco (Elución: 0 a 30% de EtOAc-heptano) permitió obtener el compuesto deseado (6,5 g, 61% de rendimiento) como un sólido pálido. δ H (500 MHz, DMSO) 9,01 (br, s., 1 H) 6,71 (d, J = 2,36 Hz, 1 H) 6,66 (d, J = 2,36 Hz, 1 H) 5,23 (br, s., 2 H); Tr (3 min) = 1,70 min m/z (ES+) (M+H)+ 222, 224, 226,

[00267] En referencia al Esquema de Reacción 22, Etapa 3, se disolvió 2-Amino-4-bromo-6-clorofenol (2,04 g, 9,18 mMoles) en DCM (anhidro, 30 ml). Se agregó trietilamina (1,6 ml, 11,5 mMoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h bajo nitrógeno. La reacción se enfrió en un baño de hielo por 15 min y entonces se agregó cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,700 ml, 7,65 mMoles) gota por gota por un período de 20 min. Se dejó que la reacción se calentara gradualmente a temperatura ambiente y se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La reacción se enfrió en un baño de hielo y una cantidad extra de 0,2 eq, de cloruro de ácido gota por gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Se agregó DCM (20 ml) a la reacción, seguida de agua (50 ml). Las capas orgánicas y acuosas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), salmuera (30 ml), se secó

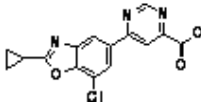
(MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el producto deseado, el cual se llevó a cabo sin ulterior purificación.

[00268] En referencia al Esquema de Reacción 22, Etapa 4, una mezcla del producto bruto a 4:1:1 de N-(5-bromo-3-cloro-2-hidroxifenil)ciclopropancarboxamida, 2-amino-4-bromo-6-clorofenilciclopropancarboxilato y 4-bromo-2-cloro-6-ciclopropanamido

[00269] Se disolvió fenilciclopropancarboxilato (2,77 g) en tolueno (30 ml). Se agregó monohidrato de TsOH (2,54 g, 13,4 mmoles) y la reacción se agitó a 115 °C por 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar un aceite marrón. El residuo se disolvió nuevamente en EtOAc (100 ml). La solución se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (3 x 100 ml), agua (3 x 100 ml), salmuera (50 ml) y se secó (MgSO₄). La filtración y la concentración dieron un aceite marrón. La cromatografía de columna (Elución: 0 a 10% de EtOAc-heptano) permitió obtener el compuesto deseado (1,18 g, 42%) como un sólido cristalino anaranjado. ¹H (500 MHz, DMSO) 7,85 (d, J = 1,73 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 1,58 Hz, 1 H) 2,27 - 2,40 (m, 1 H) 1,08 - 1,38 (m, 4 H); Tr (3 min) = 2,38 min m/z (ES+) (M+H)⁺ 272, 274,

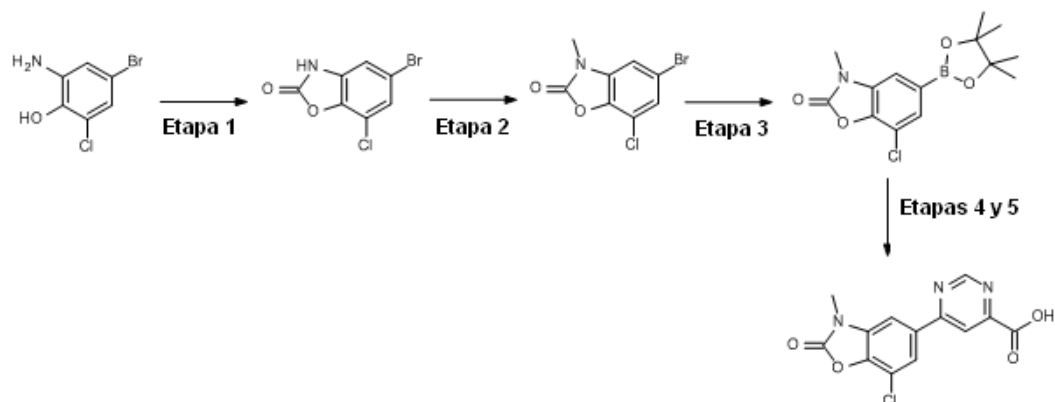
[00270] En referencia al Esquema de Reacción 22, las etapas 5, 6 y 7 se llevaron a cabo como se describe en el Esquema de Reacción 15.

[00271] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectr. de Masa
	315,72	[M+H] ⁺ = 316/318, 100 % @ rt= 3.84 min

Ejemplo 23

Esquema de Reacción 23



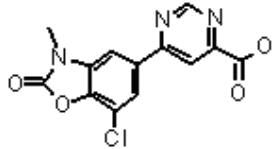
[00272] En referencia al Esquema de Reacción 23, Etapa 1, se disolvió 2-amino-4-bromo-6-clorofenol (2,50 g, 11,2 mMoles) en THF (30 ml), Se agregó CDI (2,73 g, 16,9 mMoles) y la reacción se agitó a 65 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar un sólido naranja. El residuo se disolvió nuevamente en EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml), 2M HCl (3 x 50 ml), agua (100 ml) y salmuera (20 ml) y se secó (MgSO₄). La filtración y concentración permitieron obtener el compuesto deseado (2,7 g, 97% de rendimiento) como un sólido blanco. δ H (500 MHz, DMSO-d₆) 12,01 (br, s., 1 H) 7,44 (d, J = 1,73 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 1,73 Hz, 1 H); Tr (3 min) = 1,87 min m/z (ES-) (M-H)- 246, 248,

[00273] En referencia al Esquema de Reacción 23, Etapa 2, se disolvió 5-Bromo-7-cloro-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona (0,60 g, 2,4 mMoles) en DMF anhidro (10 ml) y la reacción se enfrió en un baño de hielo. Se agregó hidruro sódico (60% en aceite, 0,15 g, 3,6 mMoles) en porciones y la reacción se agitó en el baño de hielo por 1 h. Se agregó yoduro de metilo (0,18 ml, 0,29 mMoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo. Se agregó agua (5 ml) cuidadosamente, seguida de EtOAc (20

ml). las capas se separaron. La solución acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó (MgSO₄), la filtración y concentración dieron un aceite incoloro. La cromatografía de columna (Elución: 0 a 20% de EtOAc-heptano) permitió obtener el compuesto deseado (540 m g, 85% de rendimiento) como un sólido rosado. δ H (500 MHz, CDCl₃) 7,30 (d, J = 1,73 Hz, 1 H) 7,03 (d, J = 1,73 Hz, 1 H) 3,41 (s, 3 H); Tr (3 min) = 1,97 min m/z (ES+) Sin ionización,

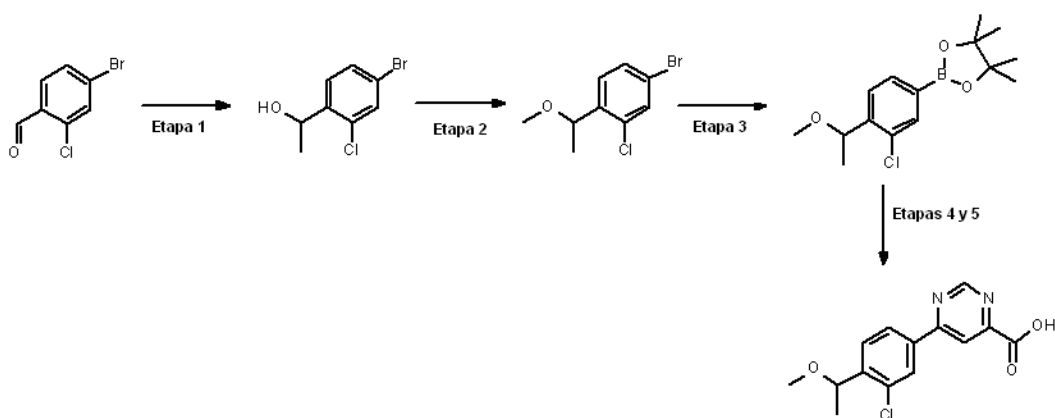
[00274] En referencia al Esquema de Reacción 23, las etapas 3, 4 y 5 se llevaron a cabo como se describe en el Esquema de Reacción 15.

[00275] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectr. de Masa
	305,68	[M+H] ⁺ = 306/308, 98% @ rt= 3.35 min

Ejemplo 24

Esquema de Reacción 24



[00276] En referencia al Esquema de Reacción 24, Etapa 1, se agregó

bromuro de metilmagnesio (1,4M en tolueno/THF, 1,5 ml, 0,046 mol) gota a gota por 1 hora a una solución agitada fría (-78 °C), de 4-bromo-2-clorobenzaldehído (5,0 g, 0,023 mol) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó a esta temperatura bajo una atmósfera de nitrógeno por 1 hora. Después de este tiempo, se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 1 hora antes de agitarse por otras 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces a 5 °C en un baño de hielo y se agitó por 10 minutos ante cloruro de amonio saturado (40 ml) gota a gota y agitación continua a esta temperatura por otros 10 minutos antes de dejarla calentarse a temperatura ambiente. La mezcla resultante entonces se extrajo con acetato de etilo (1 x 100 ml), la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) antes de secarse (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (elución: 10% de acetato de etilo, 90% de Heptanos) para dar el compuesto deseado (4,33 g, 81% de rendimiento) como un aceite incoloro. δ H (500 MHz, DMSO) 7,64 (d, J = 1,58 Hz, 1 H) 7,49 - 7,60 (m, 2 H) 5,47 (d, J = 3,00 Hz, 1 H) 4,96 (dd, J = 6,07, 2,60 Hz, 1 H) 1,28 (d, J = 6,31 Hz, 3 H),

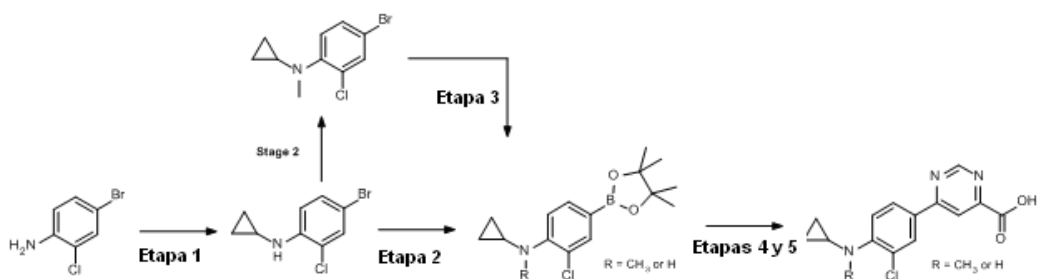
[00277] En referencia al Esquema de Reacción 24, Etapa 2, se agregó hidruro sódico (60% en aceite, 0,38 g, 9,6 mMoles) en porciones por 5 minutos a una solución agitada enfriada (0 °C) de 1-(4-bromo-2-clorofenil)etan-1-ol (1,5 g, 6,4 mMoles) en DMF (15 ml) y la reacción se agitó a esta temperatura por 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, se agregó yoduro de metilo (0,48 ml, 7,6 mMoles) en una porción y se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente antes de agitarse por otras 18 horas. La reacción se enfrió por la adición gota a gota de agua (15 ml) por 10 minutos y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (100 ml) y salmuera (10 ml) antes de secarse (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto deseado (1,5 g, 99% de rendimiento) como un aceite amarillo. δ H (500 MHz, DMSO) 7,71 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,35, 1,89 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 4,63 (q, J = 6,46 Hz, 1 H) 3,16 (s, 3 H) 1,26 - 1,38 (m, 3 H),

[00278] En referencia al Esquema de Reacción 24, las etapas 3, 4 y 5 se

[00279] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

CC(C)OC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN=C2C(=O)O)Cl

Esquema de Reacción 25



[00280] En referencia al Esquema de Reacción 25, Etapa 1, se agregó [(1-Etoxyciclopropil)oxi](trimetil)silano (5,6 ml, 27,85 mMoles) gota a gota por 10 minutos a una solución agitada de 4-bromo-2-cloroanilina (5,0 g, 24,22 mMoles) en una mezcla de metanol (50 ml) y ácido acético (95 ml) y la solución resultante se calentó a 70 °C y se agitó a esta temperatura por 4 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante entonces se disolvió en THF (25 ml) y se agregó gota a gota a una solución agitada enfriada (0 °C) de borohidruro de sodio (1,87 g, 49,4 mMoles) y (éter dietilo)(trifluoro)boron (6,2 ml, 48,9 mMoles) en THF (50 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C y se agitó a esta temperatura por 4 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente y se le permitió permanecer durante

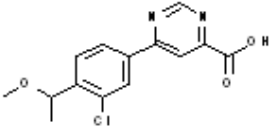
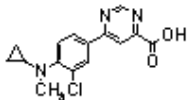
la noche. la mezcla de reacción resultante se enfrió mediante la adición de agua (100 ml) antes de extraerse con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) antes de secarse (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó en un Biotage Isolera™ (5% de acetato de etilo, 95% de Heptanos) para dar el compuesto deseado (4,8 g, 76% de rendimiento) como un aceite incoloro. Tr = 2,44 min m/z (ES+) (M+H⁺) 246/248,

[00281] En referencia al Esquema de Reacción 25, Etapa 2, se agregó hidruro sódico (60% de dispersión en aceite, 0,29 g, 7,28 mMoles) en una porción a una solución agitada enfriada (0 °C) de 4-bromo-2-cloro-N-ciclopropilnilina (1,4 g, 5,68 mMoles) en DMF seco (35 ml) y la solución resultante se agitó por 5 minutos. Después de este tiempo, se agregó yodometano (0,35 ml, 5,62 mMoles) y la mezcla de reacción se agitó por 10 minutos antes de dejarla calentarse a temperatura ambiente y se agitó por otras 6 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (75 ml) y salmuera (75 ml) antes de secarse (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida en seco (elución: 100% de heptanos) para dar el compuesto deseado (1,44 g, 78% de rendimiento) como un aceite incoloro. δ H (500 MHz, DMSO) 7,56 (d, J = 2,36 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J = 8,67, 2,36 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,67 Hz, 1 H), 2,81 (s, 3 H), 2,53 - 2,58 (m, 1 H), 0,63 - 0,69 (m, 2 H), 0,27 - 0,33 (m, 2 H),

[00282] En referencia al Esquema de Reacción 25. las etapas 3, 4 y 5 se llevaron a cabo como se describe en el Esquema de Reacción 15.

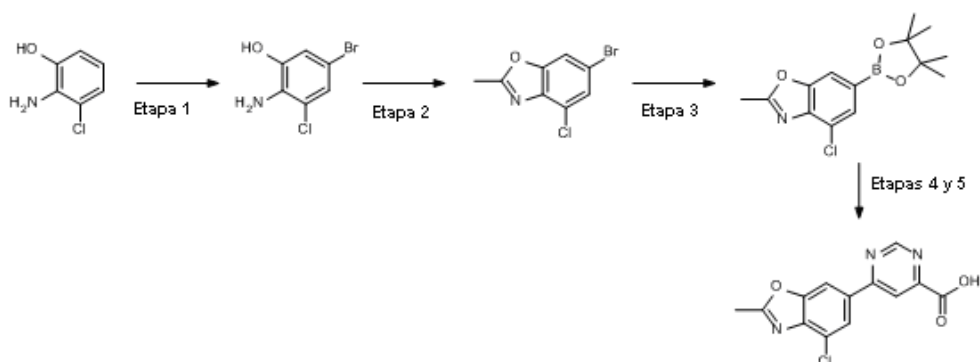
[00283] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectr. de Masa
	289,72	[M+H] ⁺ = 290,292, 98 % @rt = 3.77 min

		
	303,75	$[M+H]^+ = 304,006, 100\% \text{ @rt} = 4.40 \text{ min}$

Ejemplo 26

Esquema de Reacción 26

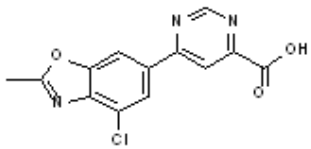


[00284] En referencia al Esquema de Reacción 26, Etapa 1, se agregó Bromo (0,54 ml, 10,4 mMoles) gota a gota a una solución agitada enfriada (0 °C) de 2-amino-3-clorofenol (1,0 g, 6,97 mMoles) en DCM (50 ml) y la solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y bromo (0,11 ml, 2,09 mMoles) y agregó antes de calentarse a temperatura ambiente y se agitó por otra hora. El precipitado sólido resultante se recogió por filtración, se suspendió en DCM (100 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (50 ml). La capa orgánica se eliminó, se lavó secuencialmente con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), antes de secarse (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el compuesto deseado (1,0 g, 64% de rendimiento) como un sólido rojo. δ H (500 MHz, DMSO) 10,13 (br, s,, 1 H), 6,89 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 4,82 (br, s,, 2 H),

[00285] En referencia al Esquema de Reacción 26, Etapa 2, se agregó ácido p-toluenosulfónico (0,02 g, 0,12 mMoles) en una porción a una solución agitada de 2-amino-5-bromo-3-clorofenol (0,9 g, 4,05 mMoles) en trietilortoacetato (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 140 °C y se agitó a esta temperatura por 18 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se eliminó, se lavó secuencialmente con agua (10 ml), bicarbonato de sodio saturado (2 x 20 ml) y salmuera (10 ml) antes de secarse (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó en un Biotage Isolera™ (0% de acetato de etilo, 100% de heptanos to 40% de acetato de etilo, 60% de Heptanos) para dar el compuesto deseado (0,68 g, 48% de rendimiento) como un sólido rojo. δ H (500 MHz, CDCl₃) 7,58 (d, J = 1,42 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 1,58 Hz, 1 H), 2,61 - 2,73 (m, 3 H),

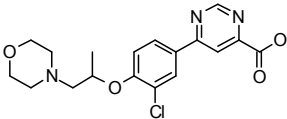
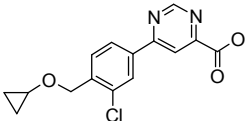
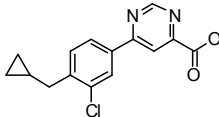
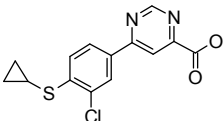
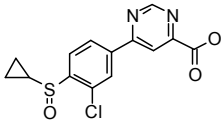
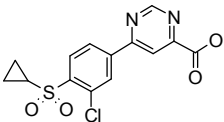
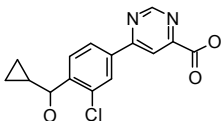
[00286] En referencia al Esquema de Reacción 26. las etapas 3, 4 y 5 se llevaron a cabo como se describe en el Esquema de Reacción 15.

[00287] Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según se ha descrito anteriormente.

Estructura	Peso Molecular	Resultado de la Espectr. de Masa
	289,67	[M+H] ⁺ =290/292 100 % @ rt = 3.26min

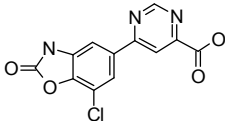
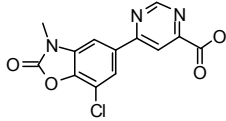
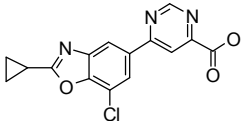
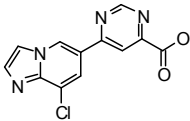
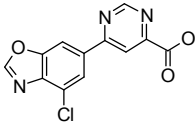
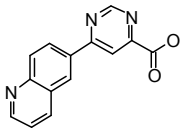
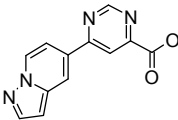
Ejemplo 27

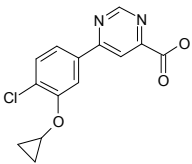
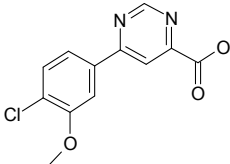
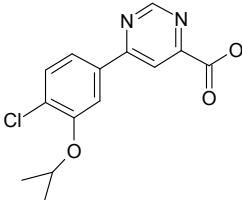
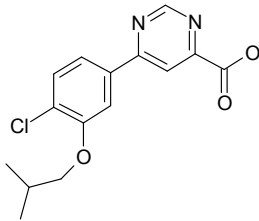
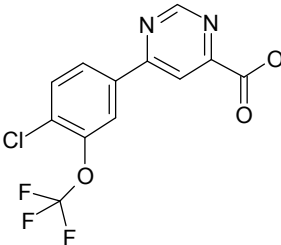
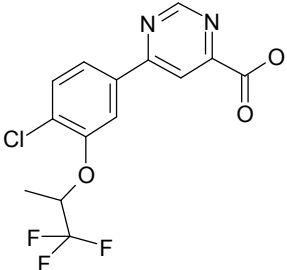
[00288] Los siguientes compuestos pueden prepararse esencialmente como se ha descrito anteriormente,

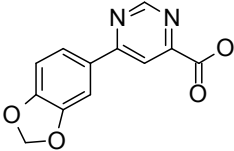
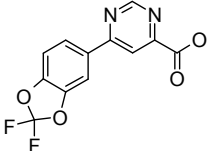
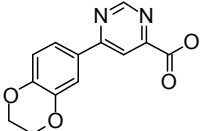
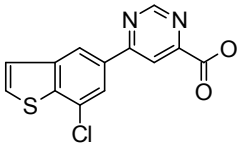
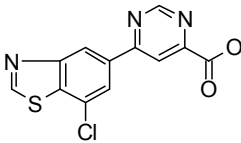
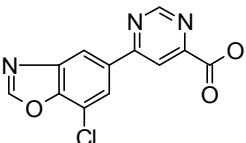
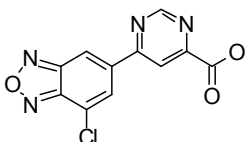
	ácido 6-(3-cloro-4-[[1-(morfolin-4-il)propan-2-il]oxi]fenil)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-[3-cloro-4-(ciclopropoximetil)fenil]pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-[3-cloro-4-(ciclopropilmetil)fenil]pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-[3-cloro-4-(ciclopropilsulfanil)fenil]pirimidin-4- carboxílico
	ácido 6-[3-cloro-4-(ciclopropansulfinil)fenil]pirimidin-4- carboxílico
	ácido 6-[3-cloro-4-(ciclopropansulfonil)fenil]pirimidin-4- carboxílico
	ácido 6-{3-cloro-4-[ciclopropil(hidroxi)metil]fenil}pirimidin-4-carboxílico

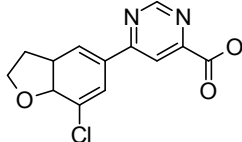
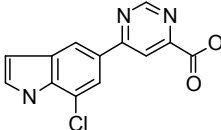
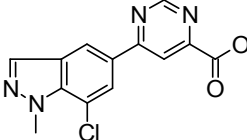
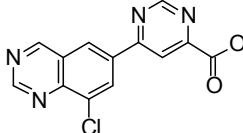
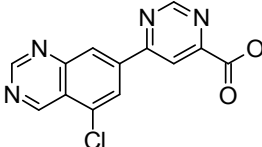
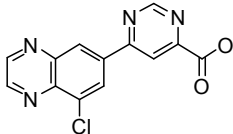
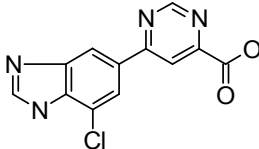
	6-[3-cloro-4-(1-ciclopropoxietil)fenil]pirimidin-4-ácido carboxílico
	ácido 6-(3-cloro-4-ciclopropanarbonilofenil)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(3-cloro-4-ciclopropilfenil)pirimidin-4-carboxílico
	6-[4-(aciridin-1-ilometil)-3-clorofenil]pirimidin-4-ácido carboxílico
	ácido 6-{3-cloro-4-[(dimetilamin)metil]fenil}pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-[3-cloro-4-(ciclopropilamin)fenil]pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-{3-cloro-4-[ciclopropil(metil)amin]fenil}pirimidin-4-carboxílico

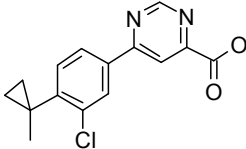
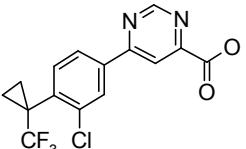
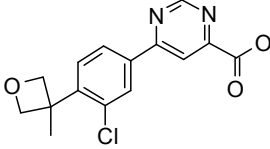
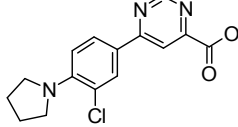
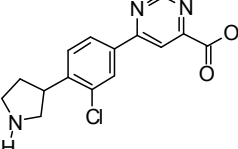
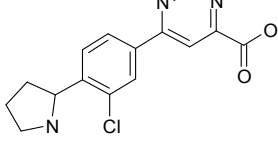
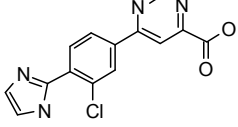
	ácido 6-{3-cloro-4-[(ciclopropilamin)metil]fenil}pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(3-cloro-4-{[ciclopropil(metil)amin]metil}fenil)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(7-cloro-2-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-[3-cloro-4-(furan-2-il)fenil]pirimidin-4-carboxílico
	6-[3-cloro-4-(1-metoxiciclopropil)fenil]pirimidin-4-ácido carboxílico
	ácido 6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(7-cloro-2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)pirimidin-4-carboxílico

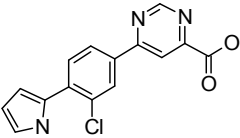
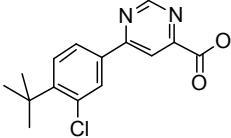
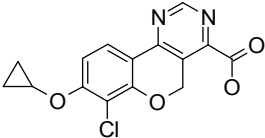
	ácido 6-(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(7-cloro-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-5-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-{8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilo}pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(4-cloro-1,3-benzoxazol-6-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(quinolin-6-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-{pirazol[1,5-a]piridin-5-ilo}pirimidin-4-carboxílico

	ácido 6-(4-cloro-3-ciclopropoxifenil)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(4-cloro-3-metoxifenil)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-[4-cloro-3-(propan-2-iloxi)fenil]pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-[4-cloro-3-(2-metilpropoxi)fenil]pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-{4-cloro-3-[(1,1,1 a trifluoropropan-2-il)oxi]fenil}pirimidin-4-carboxílico

	ácido 6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(7-clorobenzo[b]tiofen-5-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(7-clorobenzo[d]tiazol-5-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(7-clorobenzo[d]oxazol-5-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(7-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)pirimidin-4-carboxílico

	ácido 6-(7-cloro-2,3,3a,7a-tetrahydrobenzofurano-5-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(7-cloro-3a,7a-dihidro-1H-indol-5-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(7-cloro-1-metil-3a,7a-dihidro-1H-indazol-5-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(8-cloroquinazolin-6-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(5-cloroquinazolin-7-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(8-cloroquinoxalin-6-il)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(7-cloro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-4-carboxílico

	ácido 6-(3-cloro-4-(1-metilciclopropil)fenil)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(3-cloro-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(3-cloro-4-(3-metiloxetan-3-il)fenil)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(3-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(3-cloro-4-(pirrolidin-3-il)fenil)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(3-cloro-4-(pirrolidin-2-il)fenil)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(3-cloro-4-(1H-imidazol-2-il)fenil)pirimidin-4-carboxílico

	ácido 6-(3-cloro-4-(1H-pirrol-2-il)fenil)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 6-(4-terc-butilo-3-clorofenil)pirimidin-4-carboxílico
	ácido 7-cloro-8-ciclopropoxi-5H-cromeno[4,3-d]pirimidin-4-carboxílico

Ejemplo 28

[00289] Un procedimiento generalizado para monitorear la hidroxilación de la L-quinurenina (KYN) para formar el producto 3-Hidroxi-quinurenina (3OH-KYN) mediante LC/MS se describe más adelante, El producto se cuantifica mediante el monitoreo de reacciones múltiples utilizando MS.

Reagentes clave:

Compuesto: Concentraciones madre: 10 mM en 100% de DMSO

Línea celular: línea celular CHO GST HIS KMO, 1E4
células/pocillos/100 µl en placa microtituladora de 96 pocillos

Substrato: L-quinurenina (Sigma: Cat₁ K3750, concentración madre: 10 mM en 100 mM amortiguador de fosfato potásico, pH 7,4)

Condiciones de ensayo:

Medio: OptiMem (Medio de Suero Reducido 1x, +L-Glutamina + HEPES – Phenol Red; GIBCO: Cat₁ 11058)

Volumen del ensayo: 200 µl

Formato de placa: placa microtituladora de 96 pocillos, transparente (Corning)

Pantalla: cuantificación (3OH-KYN) de producto mediante el monitoreo de reacción múltiple específica del producto

Lector: LC/MS/MS

Protocolo de Ensayos:

- preparar dilución en serie (factor 3) del compuesto en 100% de DMSO (concentración superior = 6,67 mM, 100% de DMSO)
[8 puntos: 6,67 mM; 2,22 mM; 0,74 mM; 0,247 mM; 0,082 mM; 0,027 mM; 0,009 mM; 0,003 mM]
- preparar una solución concentrada 300 veces de cada concentración del compuesto (concentración superior 22,22 μ M, 0,3% de DMSO) en medio OptiMem
[22,2 μ M; 7,41 μ M; 2,47 μ M; 0,82 μ M; 0,27 μ M; 0,09 μ M; 0,03 μ M; 0,01 μ M]
- preparar sustrato (10 mM) en concentración de 1,1 mM en medio
- se retira medio de la placa de células
- se lavan las células con OptiMem (100 μ l/puesto) y se retiran de nuevo
- mezcla de ensayo: 90 μ l OptiMem/pocillo + 90 μ l del compuesto/pocillo de cada concentración
[concentración superior de compuesto final: 10 μ M; 0,15% de DMSO]
[concentración inferior final del compuesto: 0,004 μ M; 0,15% de DMSO]
- preincubación: 30 min a 37 °C
- agregar pocillos de 20 μ l de la solución de sustrato de 1,1 mM (concentración de ensayo final: 100 μ M)
- control positivo: 200 μ l OptiMem
- control negativo: 180 μ l OptiMem + 20 μ l 1,1 mM sustrato
- incubar ~24 hrs a 37 °C
- transferir 100 μ l de cada pocillo en una placa transparente de 96 pocillos (Corning)
- agregar pocillos de 100 μ l 10% de ácido tricloroacético (TCA) en agua
- centrifugar la placa por 3 min a 4000 rpm
- detectar producto mediante LC/MS (inyección de 50 μ l/pocillos; sobrellenado 2,5 veces del bucle de muestra de 20 μ l)

Análisis de datos: las IC₅₀s se calculan utilizando algoritmo de ajuste automatizado (A+ Análisis),

Ejemplo 29

[00290] un método para monitorear la hidroxilación de la L-quinurenina (KYN) para formar el producto 3-Hidroxi-quinurenina (3OH-KYN) mediante LC/MS se describe más adelante. El producto se cuantifica mediante el monitoreo de reacciones múltiples,

Reagentes clave:

Compuesto:	Concentraciones madre: 10 mM en 100% de DMSO
Enzima:	enzima KMO preparada en Evotec por medio del aislamiento de las mitocondrias a partir de células CHO-GST HIS KMO
Substrato:	L-quinurenina (Sigma: Cat ₁ K3750) [concentración madre: 10 mM en 100 mM amortiguador de fosfato potásico, pH 7,4]

Condiciones de ensayo:

Amortiguador:	100 mM de fosfato de potasio, pH 7,4, 200 µM de NADPH, 0,4U/ml de G6P-DH (Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa), 3 mM de G6P (D-glucosa 6-fosfato)
Volumen del ensayo:	40 µl
Formato de placa:	placa de 384 pocillos, transparente (Matrix)
Pantalla:	cuantificación (3OH-KYN) de producto utilizando MRM específica del producto
Lector:	LC/MS/MS

Protocolo de Ensayos:

- preparar dilución en serie (factor 3) del compuesto en 100% de DMSO (concentración superior = 10 mM, 100% de DMSO)
[8 puntos: 10 mM; 3,33 mM; 1,11 mM; 0,37 mM; 0,12 mM; 0,04 mM; 0,0137 mM; 0,0045 mM, 0,0015 mM]
- preparar una dilución en serie (factor 3) de compuesto en 100% de DMSO (concentración superior = 10 mm, 100% DMSO)
[concentraciones: 300 µM; 100 µM; 33,3 µM; 11,1 µM; 3,70 µM; 1,23 µM; 0,41 µM; 0,137 µM]

- preparar sustrato (10 mM) en concentración de 1 mM en amortiguador de ensayo
- mezcla de ensayo: 4 µl del compuesto/pocillos de cada concentración + 24 µl amortiguador de ensayo/pocillos + 8 µl de enzima humana KMO + 4 µl 1 mM sustrato (concentración final = 100 µM)
[concentración final de compuesto superior: 30 µM; 0,3% de DMSO]
[concentración inferior final del compuesto: 0,0137 µM; 0,3% de DMSO]
- control positivo: 4 µl 50 µM FCE28833 en amortiguador de ensayo [0,5% de DMSO] (concentración de ensayo final = 5 µM) + 24 µl amortiguador de ensayo/pocillos + 8 µl de enzima humana KMO + 4 µl 1 mM sustrato (concentración final = 100 µM)
- control negativo: 28 µl amortiguador de ensayo/pocillos + 8 µl de enzima humana KMO + 4 µl 1 mM sustrato (concentración final = 100 µM)
- incubar 400 min a temperatura ambiente
- agregar 40 µl/pocillos 10% de ácido tricloroacético en agua para detener el ensayo y precipitar proteína
- centrifugar placa por 3 min a 4000 rpm
- detectar producto mediante LC/MS (inyección de 50 µl/pocillos; sobrellenado 2,5 veces del bucle de muestra de 20 µl)

Análisis de datos: las IC₅₀s se calculan utilizando algoritmo de ajuste automatizado (A+ Análisis),

Ejemplo 30

[00291] Se describe un método para monitorear la hidroxilación de la L-quinurenina (KYN) para formar 3-Hidroxi-quinurenina (3OH-KYN) mediante LC/MS. El producto se cuantifica mediante el monitoreo de reacciones múltiples (Método MRM),

Reagentes clave:

Compuesto:	Concentraciones madre: 10 mM en 100% de DMSO
Enzima:	Enzima KMO preparada en Evotec a partir de hígado de ratones (de 4 a 6 semanas de edad) por vía del aislamiento de las mitocondrias como se describe en la literatura

Substrato: L-quinurenina (Sigma: Cat₁ K3750, concentración madre: 10 mM en 100 mM de amortiguador de fosfato potásico, pH 7,4)

Condiciones de ensayo:

amortiguador: 100 mM de fosfato de potasio, pH 7,4, 200 µM de NADPH, 0,4U/ml de G6P-DH (Glucosa 6-fosfato Deshidrogenasa), 3 mM de G6P (D-Glucosa 6-fosfato)

Volumen del ensayo: 40 µl

Formato de placa: placa de 384 pocillos, transparente (Matrix)

Pantalla: cuantificación (3OH-KYN) de producto utilizando MRM específico del producto

Lector: LC/MS/MS

Protocolo de Ensayos:

- preparar dilución en serie (factor 3) del compuesto en 100% de DMSO (concentración superior = 10 mM, 100% de DMSO)
[8 puntos: 10 mM; 3,33 mM; 1,11 mM; 0,37 mM; 0,12 mM; 0,04 mM; 0,0137 mM; 0,0045 mM, 0,0015 mM]
- preparar solución concentrada 3,33 veces de cada concentración del compuesto (concentración superior 300 µM, 3% de DMSO) en amortiguador de ensayo
[concentraciones: 300 µM; 100 µM; 33,3 µM; 11,1 µM; 3,70 µM; 1,23 µM; 0,41 µM; 0,137 µM]
- preparar sustrato (10 mM) en concentración de 1 mM en amortiguador de ensayo
- mezcla de ensayo: 4 µl del compuesto/pocillos de cada concentración + 24 µl de amortiguador de ensayo/pocillos + 8 µl de enzima KMO de ratón + 4 µl 1 mM del sustrato (concentración final = 100 µM)
[concentración final de compuesto superior: 30 µM; 0,3% de DMSO]
[concentración inferior final del compuesto: 0,0137 µM; 0,3% de DMSO]
- control positivo: 4 µl 50 µM FCE28833 en amortiguador de ensayo, 0,5% de DMSO [concentración de ensayo final = 5 µM] + 24 µl de amortiguador de ensayo/pocillos + 8 µl de enzima KMO de ratón + 4 µl 1 mM sustrato
[concentración final = 100 µM]

- control negativo: 28 µl amortiguador de ensayo/pocillos + 8 µl de enzima KMO de ratón + 4 µl 1 mM sustrato [concentración final = 100 µM]
- incubar 40 min a temperatura ambiente
- agregar 40 µl/pocillos 10% de ácido tricloroacético en agua para detener el ensayo y precipitar proteína
- centrifugar placa por 3 min a 4000 rpm
- detección de producto mediante LC/MS (inyección de 20 µl/pocillos, sobrellenado de dos veces del bucle de muestreo de 10)

Análisis de datos: las IC₅₀s se calculan utilizando algoritmo de ajuste automatizado (A + Análisis),

Ejemplo 31

[00292] Utilizando procedimientos similares a los descritos en este documento, los siguientes compuestos se ensayaron por actividad.

Nombre IUPAC	% de Inhibición a 10 µM*
ácido 6-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	99,62
ácido 6-(3-Amino-4-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	101,01
ácido 6-[4-Cloro-3-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenil]-pirimidin-4-carboxílico piridin-3-iloamida	88,39
ácido 6-[4-Cloro-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-4-carboxílico clorhidrato de sal	61,41
ácido 6-(3-Cloro-4-isopropilo-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100
ácido 6-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100
ácido 6-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100
ácido 6-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-2-metil-pirimidin-4-carboxílico	70
ácido 6-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-2-metil-pirimidin-4-carboxílico	96
ácido 6-(3-Cloro-4-ciclopentilooxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	97
ácido 6-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100
ácido 6-(3-Fluoro-4-isopropilo-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	85
ácido 6-(4-(R)-sec-Butoxi-3-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100
ácido 6-(4-(S)-sec-Butoxi-3-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100
ácido 6-(3-Cloro-4-ciclopropoxi-fenil)-pirimidin-4-	100

Nombre IUPAC	% de Inhibición a 10 uM*
carboxílico	
ácido 6-[3-Cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]- pirimidin-4-carboxílico	94
ácido 4-(3-Cloro-4-ciclopropoxi-fenil)-piridin-2- carboxílico	100
ácido 6-(4-(R)-sec-Butoxi-3-cloro-fenil)-piridin-4- carboxílico	50
ácido 6-(4-(S)-sec-Butoxi-3-cloro-fenil)-piridin-4- carboxílico	82
ácido 4-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-piridin-2- carboxílico	80
ácido 4-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-2- carboxílico	89
ácido 6-(3-Cloro-4-ciclobutoxi-fenil)-pirimidin-4- carboxílico	100
ácido 6-[3-Cloro-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]- pirimidin-4-carboxílico	90
ácido 6-Quinolin-6-il-pirimidin-4-carboxílico	100
ácido 6-(8-Cloro-croman-6-il)-pirimidin-4-carboxílico	100
ácido 6-(7-Cloro-benzofurano-5-il)-pirimidin-4- carboxílico	100
ácido 6-[3-Cloro-4-(pirrolidin-3-ilo)-fenil]-pirimidin-4- carboxílico	80
ácido 6-(8-cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6- il)pirimidin-4-carboxílico	100
6-(8-cloroquinolin-6-il)pirimidin-4-carboxilato	100
N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)pirimidin-4- il]bencenosulfonamida	73
N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)pirimidin-4-il]-4- fluorobenceno-1-sulfonamida	98
N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)pirimidin-4-il]-4- (trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida	88
N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)pirimidin-4-il]-3- (trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida	77
N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)pirimidin-4-il]-2- fluorobenceno-1-sulfonamida	96
N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)pirimidin-4- il]ciclopropansulfonamida	33
6-(8-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)pirimidin-4- carboxilato	100
6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-5-metilpirimidin-4- carboxilato	100
6-[3-cloro-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil]pirimidin-4- carboxilato	99
6-[3-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]pirimidin-4- carboxilato	101
6-[3-cloro-4-(oxetan-3-ilo)-fenil]pirimidin-4- carboxilato	100

Nombre IUPAC	% de Inhibición a 10 uM*
4-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-5H,7H-furo[3,4-d]pirimidin-7-ona	100
6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-5-(hidroximetil)pirimidin-4-ácido carboxílico	100
4-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)-5H,6H,8H-pirano[3,4-d]pirimidin-8-ona	100
[(2R,3S,4S,5R)-3,4,5,6-tetrahidroxioxan-2-il]metil 6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)pirimidin-4-carboxilato	102
ácido 6-[3-cloro-4-(metilsulfanil)fenil]pirimidin-4-carboxílico	103
ácido 6-[3-cloro-4-(metilsulfinil)fenil]pirimidin-4-carboxílico	100
ácido 6-[3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-4-carboxílico	100
ácido 6-{3-cloro-4-[ciclopropil(hidroxi)metil]fenil}pirimidin-4-carboxílico	90
ácido 6-(3-cloro-4-ciclopropancarboxilofenil)pirimidin-4-carboxílico	101
ácido 6-[3-cloro-4-(metoximetil)fenil]pirimidin-4-carboxílico	105
ácido 6-[3-cloro-4-(1-metoxietil)fenil]pirimidin-4-carboxílico	101
ácido 6-{3-cloro-4-[(dimetilamin)metil]fenil}pirimidin-4-carboxílico	65
ácido 6-[3-cloro-4-(ciclopropilamin)fenil]pirimidin-4-carboxílico	101
ácido 6-{3-cloro-4-[ciclopropil(metil)amin]fenil}pirimidin-4-carboxílico	96
ácido 6-(3-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)pirimidin-4-carboxílico	100
ácido 6-(7-cloro-2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)pirimidin-4-carboxílico	102
ácido 6-(8-cloroquinoxalin-6-il)pirimidin-4-carboxílico	102
ácido 6-(7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano-5-il)pirimidin-4-carboxílico	102
ácido 6-(7-cloro-2-ciclopropil-1,3-benzoxazol-5-il)pirimidin-4-carboxílico	100
ácido 6-(4-cloro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)pirimidin-4-carboxílico	102
ácido 6-(7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)pirimidin-4-carboxílico	100
ácido 6-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)pirimidin-4-carboxílico	101

* Alguna porción de la actividad de las amidas puede deberse a contribución de precursor ácido,

Ejemplo 32: Procedimientos generales

[00293] Método A. Acoplamiento de amidas. A una solución de ácido carboxílico (1 eq) en DMF se le agregó EDC, HCl (1 eq) y HOBt (de 1 a 1,2 eq) o HATU (de 1 a 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos después de cuyo tiempo se le agregó la amina adecuada (1 eq). La reacción se monitoreó con LCMS para completarla, mientras que la mezcla de reacción se vertió en agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (x 2), heptano (x 2) y se secó en vacío para obtener el compuesto diana. Si un precipitado no se había formado la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (x 2), solución acuosa saturada de NaCl (x 2), se secaron (Na₂SO₄ o MgSO₄) y el solvente se eliminó en vacío para obtener el producto bruto. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna ultrarrápida, prep HPLC o una combinación de ambas,

[00294] Método B. Acoplamiento de amidas. A una solución de ácido carboxílico (1 eq) en DCM (20 vol) bajo nitrógeno se le agregó cloruro de oxalilo (3 eq) y una gota de DMF (cat.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos después de cuyo tiempo los solventes se eliminaron en vacío, DCM (20 vol) o THF (20 vol) se le agregó, seguida de la amina requerida (de 1 a 3 eq) y trietilamina (2 eq) o DIPEA (1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó con LCMS hasta completarse ante lo cual se le agregó agua. Entonces, se extrajo la mezcla de reacción con DCM y la capa orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ seco o MgSO₄ y el solvente se eliminó en vacío para obtener el producto bruto, La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna ultrarrápida, prep HPLC, una combinación de ambas o mediante trituración con un solvente adecuado,

[00295] Método C. Acoplamiento de amidas. A una solución de ácido carboxílico (1 eq) en DMF se le agregó EDC, HCl (1 eq) y HOBt (1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos después de cuyo tiempo se le agregó la amina adecuada. La reacción se monitoreó con LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se vertió en agua después de lo cual un precipitado salió de la solución y se filtró, se lavó con agua, heptano y se secó en vacío para obtener el compuesto diana, o si un

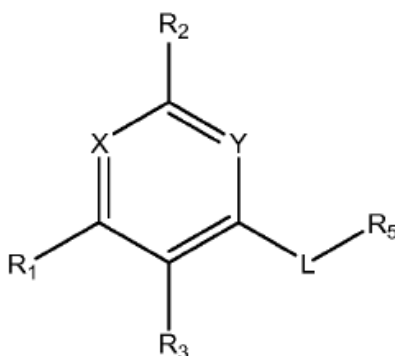
precipitado no se había formado la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 X) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución acuosa saturada de NaCl, se secaron (Na_2SO_4 o MgSO_4) y el solvente se eliminó en vacío para obtener el producto bruto. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna ultrarrápida, prep HPLC o una combinación de ambas,

[00296] Método D. Acoplamiento de amidas. A una solución de ácido carboxílico (1 eq) en DCM (20 vol) bajo nitrógeno se le agregó cloruro de oxalilo (3 eq) y DMF (cat). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos después de cuyo tiempo los solventes se eliminaron en vacío, DCM (20 vol) o se le agregó THF (20 vol), seguido de la amina requerida (de 1 a 3 eq) y trietilamina (2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó con LCMS hasta completarse ante lo cual se le agregó agua. La mezcla de reacción entonces se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na_2SO_4 seco o MgSO_4 y el solvente se eliminó en vacío para obtener el producto bruto. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna ultrarrápida, prep HPLC, una combinación de ambas o mediante trituración con un solvente adecuado,

[00297] Mientras que se han mostrado y descrito algunas materializaciones, se pueden hacer varias modificaciones y substituciones a éstas sin desviarse del espíritu y el alcance del invento, Por ejemplo, para fines de interpretación de las reivindicaciones, no se pretende que las reivindicaciones indicadas más adelante en este documento se interpreten de alguna forma que sean más restrictivas que la el lenguaje literal de éstas y no se pretende que las materializaciones de la especificación se lean en las reivindicaciones. En consecuencia, deberá entenderse que el presente invento se has descrito a modo de ilustración y no hay limitaciones en el alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Al menos una entidad química escogida entre compuestos de Fórmula I



Formula I

Y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de estos en donde:

X y Y son seleccionados independientemente de $-N-$ y $-CH-$, siempre que al menos uno entre X y Y sea $-N-$;

R_1 es arilo o heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales es sustituido con

Un primer grupo de la fórmula $-Z- R_6$ en donde

Z se selecciona entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-$

$CR_{11}R_{12}-$, $-OCR_{11}R_{12}$, $-NR_{13}-$, $-NR_{13}CR_{11}R_{12}-$, $-CR_{11}R_{12}NR_{13}-$,

y

$-C(O)$ en donde R_{11} , R_{12} y R_{13} son seleccionados

independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, y alcoxilo inferior,

R_6 es seleccionado entre hidrógeno, Alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, siempre que si Z es $-O-$, entonces R_6 no es bencilo opcionalmente sustituido o piridilmetilo opcionalmente sustituido, o

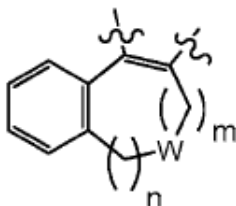
R_6 y R_{13} , tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, y

Un segundo grupo seleccionado entre halo y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halo, o

R_1 es seleccionado entre: 2,3 -dihidrobenzofuran - 5- il, croman - 6- il, 1,3- benzodioxol - 5- il, 2,3 - dihidro- 1,4- benzodioxin - 6- il, 1,3 -benzoxazol - 5- il, 1,3- benzoxazol - 6- il, 2- oxo - 2,3- dihidro - 1,3 -benzoxazol - 5- il, benzotiofen

- 5- il, benzotiazol - 5- il, benzoimidazol - 5- il, benzofuran - 5- il, iH- indol - 5- il, 1H- indazol - 5- il, isoindolin - 5- il, venzo [e] [1,2,5] oxadiazol - 5- il, 1,2,3,4- tetrahydroquinolin - 6- il, imidazo [1,2- a] piridin - 6- il, pirazolo [1,5- a] piridin - 5- il, quinolin - 6- il, quinazolin - 6- il, quinazolin - 7- il, y quinoxalin - 6- il, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido, o

R1 y R3, tomados juntos con los átomos intervinientes forman un anillo bicíclico de fórmula



opcionalmente sustituido en donde m es 0 o 1 y n es 0 o 1, siempre que al menos uno entre m y n sea 1 y W es -O- , o -N(R₈)- en donde R₈ es hidrógeno o alquilo inferior;

R₂ es seleccionado entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R₃ es hidrógeno, halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo inferior opcionalmente sustituido, y amino opcionalmente sustituido;

L es seleccionado de -C(O)- , - C(O)O- , - C(O)N(R₄)- , - C(O)N(OR₇)- , - N(R₄)S(O)₂- , S(O)₂N(R₄)- , y -C(O)N(R₄)- S(O)₂- ;

R₄ es seleccionado entre hidrógeno y alquilo inferior;

R₅ es seleccionado entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; siempre y cuando L es N(R₄)S(O)₂- , o

R4 y R5 tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo con 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual está opcionalmente fundido a un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R₃ y R₅, tomados juntos con los átomos intervinientes, forma un anillo con 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y

R₇ es seleccionado entre hidrógeno y alquilo inferior;

Siempre que el compuesto de Fórmula I no sea seleccionado de entre Metil éster de ácido 6- (3- cloro - 4- metil- fenil) –pirimidina - 4- carboxílico;

ácido 6 - (3- cloro - 4- metil- fenil) –pirimidina - 4- carboxílico;

Metil éster de ácido 6- (3- cloro- 4- metoxi - fenil) –pirimidina - 4- carboxílico; y

ácido 6- (3- cloro- 4- metoxi- fenil) –pirimidina - 4- carboxílico.

2. Al menos una entidad química según la reivindicación 1 en donde R1 es fenilo sustituido con

Un primer grupo de fórmula –Z- R₆ en donde Z es seleccionado entre –O- , - S- , - S(O)- , - S(O)₂- y - CR₁₁R₁₂- ; y R₆ es seleccionado entre alquiloC₁- C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido, y

Un segundo grupo escogido de halo y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halo.

3. Al menos una entidad química según la reivindicación 1 o 2, en donde Z es –O- .
4. Al menos una entidad química según la reivindicación 1 o 2, en donde Z es –S- .
5. Al menos una entidad química según la reivindicación 1 o 2, en donde Z es –S(O)₂- .
6. Al menos una entidad química según la reivindicación 1 o 2, en donde Z es CR₁₁R₁₂- .
7. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R₆ se selecciona de hidrógeno, metilo,

difluorometilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2 –trifluoro - 1- metil - etilo, isopropilo, (S) –sec - butilo, (R)- sec- butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2- morfolin- 4- il- etilo, 2- piperidin - 1- il- etilo, pirrolidin - 3- il, y tetrahidro- furan - 3- yl.

8. Al menos una entidad química según la reivindicación 1 en donde R1 se selecciona entre 3- cloro - 4- ciclobutoxi - fenilo, 3- cloro- 4- ciclopentiloxi- fenilo, 3- cloro- 4- ciclopropoxi - fenilo, 3- cloro- 4- isopropoxi- fenilo, 3- cloro- 4- metoxi- fenilo, [4- cloro- 3- (2- morfolin- 4- il- etoxi) - fenilo, 3- cloro- 4- (2- piperidin- 1- il- etoxi) - fenilo, 3- cloro - 4- (pirrolidin- 3- iloxi) - fenilo, 4- (S)- sec- butoxi- 3- cloro- fenilo, 4- (R)- sec- butoxi- 3- cloro- fenilo, 3- cloro- 4- (tetrahidro- furan- 3- iloxi) - fenilo, 3- cloro- 4- trifluorometoxi- fenilo, 3- cloro- 4- (2,2,2- trifluoro- 1- metil- etoxi, 3- metoxi- fenilo, 4- metoxi- fenilo, 3,4- dimetoxifenilo, 3- cloro- 4- isopropilfenilo, 3- fluoro- 4- metilfenilo, y 3- fluoro- 4- isopropilfenilo, 3,4 –bis (metilsulfanil) fenilo, 3,4- bis (metilsulfonil) fenilo, 3,4- bis (trifluorometoxi) fenilo, 3- cloro- 4- (difluorometoxi) fenilo, 3- cloro- 4- (metilsulfanil) fenilo, 3- cloro- 4- (metilsulfonil) fenilo, 3- cloro- 4- (trifluorometoxi) fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropoximetil) fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropilmetil) fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropanosulfonil) fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropanosulfonil) fenilo, 3- cloro- 4- [ciclopropil (hidroxi) metil] fenilo, 3- cloro- 4- (1- ciclopropoxietil) fenil, 3- cloro- 4- ciclopropanocarbonilfenilo, 3- cloro- 4- ciclopropilfenilo, 4- (aziridin- 1- il metil) - 3- clorofenilo, 3- cloro- 4- [(dimetilamino) metil] fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropilamino) fenilo, 3- cloro- 4- [ciclopropil (metil) amino] fenilo, 3- cloro- 4- [(ciclopropilamino) metil] fenilo, 3- cloro- 4- {[ciclopropil (metil) amino] metil} fenilo, 3- cloro- 4- (1- metoxiciclopropil) fenilo, 4- cloro- 3- [(1,1,1- trifluoropropan- 2- il) oxi] fenilo, 4- cloro- 3- (trifluorometoxi) fenilo, 4- cloro- 3- (2- metilpropoxi) fenilo, 4- cloro- 3- (propan- 2- iloxi) fenilo, 4 - cloro- 3- (propan- 2- iloxi) fenilo, 4- cloro- 3- metoxifenilo, 4- cloro- 3- ciclopropoxifenilo, y 3- cloro- 4- {[1- (morfolin- 4- il) propan - 2- il] oxi} fenilo.

9. Al menos una entidad química según la reivindicación 8 en donde R1 se selecciona entre 3- cloro- 4- metoxi- fenilo, 3- cloro- 4- (trifluorometoxi) fenilo, 3- cloro- 4- ciclobutoxi- fenilo, 3- cloro- 4- ciclopropoxi- fenilo, 3- cloro- 4- isopropoxi- fenilo, 3- cloro- 4- metoxi- fenilo, 3- cloro- 4- (pirrolidin - 3- iloxi) - fenilo, 4- (S)- sec- butoxi- 3- cloro- fenilo, 4- (R)- sec- butoxi- 3- cloro- fenilo, 3- cloro- 4- (tetrahidro- furan- 3- iloxi) - fenilo, 3- cloro- 4- trifluorometoxi- fenilo, 3- cloro- 4- (2,2,2- trifluoro- 1- metil- etoxi, 3- metoxi- fenilo, 4- metoxi- fenilo, 3,4- dimetoxifenilo, 3- cloro- 4- isopropilfenilo, 3- cloro- 4- metilfenilo, y 3- cloro- 4- isopropilfenilo, 3,4- bis (trifluorometoxi) fenilo, 3- cloro- 4- (difluorometoxi) fenilo, 3- cloro- 4- (trifluorometoxi) fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropoximetil) fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropilmetil) fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropilmetil) fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropansulfinil) fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropanosulfonil) fenilo, 3- cloro- 4- [ciclopropil (hidroxi) metil] fenilo, 3- cloro- 4- (1- ciclopropoxietil) fenilo, 3- cloro- 4- ciclopropanocarbonilfenilo, 3- cloro- 4- ciclopropilfenilo, 4- (aziridin- 1- ilmetil) - 3- clorofenilo, 3- cloro- 4- [(dimetilamino) metil] fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropilamino) fenilo, 3- cloro- 4- [ciclopropil (metil) amino] fenilo, 3- cloro- 4- [(ciclopropilamino) metil] fenilo, 3- cloro- 4- {[ciclopropil (metil) amino] metil} fenilo, 3- cloro- 4- (1- metoxiciclopropil) fenilo, 4- cloro- 3- [(1,1,1- trifluoropropan- 2- il) oxi] fenilo, 4- cloro- 3- (trifluorometoxi) fenilo, 4- cloro- 3- (2- metilpropoxi) fenilo, 4- cloro- 3- (propan- 2- iloxi) fenilo, 4- cloro- 3- (propan- 2- iloxi) fenilo, 4- cloro- 3- metoxifenilo, y 4- cloro- 3- ciclopropoxifenilo.

10. Al menos una entidad química según la reivindicación 1 en donde R1 se selecciona entre 1,3- benzodioxol- 5- il, croman- 6- il, 2,3- dihidrobenzofuran- 5- il, benzofuran- 5- il, 2,3- dihidro- 1H- isoindol- 5- il, 1,3- benzoxazol- 5- il, 2- oxo- 2,3- dihidro- 1,3- benzoxazol- 5- il, 1,3- benzoxazol- 5- il, imidazo [1,2- a] piridin- 6- il, 1,3- benzoxazol- 6- il, quinolin- 6- il, y pirazolo [1,5- a] piridin- 5- il, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo,

alquilo inferior opcionalmente sustituido con halo, cicloalquilo, y alquilo opcionalmente sustituido con halo.

11. Al menos una entidad química según la reivindicación 10 en donde R₁ se selecciona entre 1,3- benzodioxol- 5- il, 2,2- difluoro- 1,3- benzodioxol- 5- il, 8- cloro- croman- 6- il, 7- cloro- benzofuran- 5- il, 7- cloro- 2- ciclopropil- 2,3- dihidro- 1H- isoindol- 5- il, 7- cloro- 2- metil- 1,3- benzoxazol- 5- il, 7- cloro- 2- oxo- 2,3- dihidro- 1,3- benzoxazol- 5- il, 7- cloro- 3- metil- 2- oxo- 2,3- dihidro- 1,3- benzoxazol- 5- il, 7- cloro- 2- ciclopropil- 1,3- benzoxazol- 5- il, 8- cloroimidazo [1,2- a] piridin- 6- il, 4- cloro- 1,3- benzoxazol- 6- il, quinolin- 6- il, y pirazolo [1,5- a] piridin- 5- il.

12. Al menos una entidad química según la reivindicación 11 en donde R₁ se selecciona entre 1,3- benzodioxol- 5- il, 2,2- difluoro- 1,3- benzodioxol- 5- il, 8- cloro- croman- 6- il, 7- cloro- benzofuran- 5- il, 7- cloro- 2- metil- 1,3- benzoxazol- 5- il, 7- cloro- 2- ciclopropil- 1,3- benzoxazol- 5- il, 8- cloroimidazo [1,2- a] piridin- 6- il, 4- cloro- 1,3- benzoxazol- 6- il, quinolin- 6- il, y pirazolo [1,5- a] piridin- 5- il.

13. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde R₂ es hidrógeno.

14. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde R₂ es alquilo inferior.

15. Al menos una entidad química según la reivindicación 14 en donde R₂ es metilo o etilo.

16. Al menos una entidad química según la reivindicación 15 en donde R₂ es metilo.

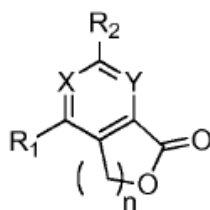
17. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en donde R_3 es hidrógeno.
18. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en donde R_3 es fluor o cloro.
19. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en donde R_3 es metilo.
20. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en donde R_3 es $-CH_2OH$.
21. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en donde X es $-N-$.
22. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en donde Y es $-N-$.
23. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en donde X y Y son $-N-$.
24. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en donde L es $-C(O)O-$.
25. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en donde L es $-C(O)N(R_4)-$.
26. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en donde L es $-N(R_4)S(O)_2-$.

27. Al menos una entidad química según la reivindicación 25 o 26 en donde R₄ es hidrógeno.

28. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 en donde R₅ es alquilo inferior.

29. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 en donde R₅ es hidrógeno.

30. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona de los compuestos de Fórmula II



Formula II

En donde n se selecciona entre 1 y 2.

31. Al menos una entidad química según la reivindicación 30 en donde n es 1.

32. Al menos una entidad química según la reivindicación 30 en donde n es 2.

33. Al menos una entidad química según la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona entre

ácido 6- (4- cloro- 3- metoxi- fenil) - pirimidina- 4- carboxílico,
ácido 6- (3- amino- 4- clorofenil) - pirimidina- 4- carboxílico,
ácido 6- [4- cloro- 3- (tetrahydro- furan- 3- iloxi)- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,

piridin- 3- ilamida de ácido 6- [4- cloro- 3- (tetrahydro- furan- 3- iloxi)-
 fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,
 piridin- 3- ilamida de ácido 6- [4- cloro- 3- (2- morfolin- 4- il- etoxi)-
 fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- isopropil- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- fluoro- 4- metil- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- isopropoxi- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- isopropoxi- fenil)- 2- metil- pirimidina- 4-
 carboxílico,
 ácido 6- (3- fluoro- 4- metil- fenil)- 2- metil- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- ciclopentiloxi- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- trifluorometoxi- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- fluoro- 4- isopropil- fenil)- pirimidina - 4- carboxílico,
 ácido 6- (4- (R)- sec- Butoxi- 3- cloro- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (4- (S)- sec- Butoxi- 3- cloro- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- ciclopropoxi- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (2,2,2- trifluoro- 1- metil- etoxi)- fenil]- pirimidina-
 4- carboxílico,
 ácido 4- (3- cloro- 4- ciclopropoxi- fenil)- piridina- 2- carboxílico,
 ácido 6- (4- (R)- sec- Butoxi- 3- cloro- fenil)- piridina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (4- (S)- sec- Butoxi- 3- cloro- fenil)- piridina- 4- carboxílico,
 ácido 4- (3- cloro- 4- isopropoxi- fenil)- piridina- 2- carboxílico,
 ácido 4- (3- cloro- 4- trifluorometoxi- fenil)- piridina- 2- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- ciclobutoxi- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (2- piperidin- 1- il- etoxi)- fenil]- pirimidina- 4-
 carboxílico,
 ácido 6- quinolin- 6- il- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (8- cloro- croman- 6- il)- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- benzofuran- 5- il)- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (pirrolidin- 3- iloxi)- fenil]- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (8- cloro- 1- metil- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin- 6- il) pirimidina- 4-
 carboxílico,
 6- (8- cloroquinolin- 6- il) pirimidina- 4- carboxílate,

N- [6- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil) pirimidin- 4- il] bencenosulfonamida,
 N- [6- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil)pirimidin- 4- il]- 4- fluorobenceno- 1- sulfonamida,
 N- [6- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil)pirimidin- 4- il]- 4- (trifluorometoxi)benceno- 1- sulfonamida,
 N- [6- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil)pirimidin- 4- il]- 3- (trifluorometoxi)benceno- 1- sulfonamida,
 N- [6- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil)pirimidin- 4- il]- 2- fluorobenceno- 1- sulfonamida,
 N- [6- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil)pirimidin- 4- il]- 4- ciclopropanosulfonamida,
 6- (8- cloro- 1,2,3,4- tetrahidroquinolin- 6- il) pirimidina- 4- carboxílate,
 6- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil)- 5- metilpirimidina- 4- carboxílate,
 6- {3- cloro- 4- [2- (morfolin- 4- il)etoxi]fenil} pirimidina- 4- carboxílate,
 6- [3- cloro- 4- (ciclopropilmetoxi)fenil]pirimidina- 4- carboxílate,
 6- [3- cloro- 4- (oxetan- 3- iloxi)fenil]pirimidina- 4- carboxílate,
 4- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil)- 5H,7H- furo[3,4- d]pirimidin- 7- ona,
 ácido 6- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil)- 5- (hidroximetil) pirimidina- 4- carboxílico,
 4- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil)- 5H,6H,8H- pirano[3,4- d]pirimidin- 8- ona,
 6- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil) pirimidina- 4- carboxilato de [(2R,3S,4S,5R)- 3,4,5,6- tetrahidroxioxan- 3- il]metilo,
 ácido 6- (3- cloro- 4- {[1- (morfolin- 4- il)propan- 2- il]oxi}fenil) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (ciclopropoximetil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (ciclopropilmetil)fenil]- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (ciclopropilsulfanil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (ciclopropanosulfinil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (ciclopropanosulfonil)fenil]- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- {3- cloro- 4- [ciclopropil(hidroxi)metil]fenil}- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (1- ciclopropoxietil)fenil]- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- ciclopropanocarbonilfenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- ciclopropilfenil) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [4- (aziridin- 1- ilmetil)- 3- clorofenil] pirimidina- 4- carboxílico
 ácido 6- {3- cloro- 4- [(dimetilamino)metil]fenil}pirimidina- 4- carboxílico
 ácido 6- [3- cloro- 4- (ciclopropilamino)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- {3- cloro- 4- [ciclopropil(metil)amino]fenil}pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- {3- cloro- 4- [(ciclopropilamino)metil]fenil}pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- {[ciclopropil(metil)amino]metil}fenil) pirimidina- 4-
 carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- 2- ciclopropil- 2,3- dihidro- 1H- isoindol- 5- il) pirimidina- 4-
 carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (furan- 2- il)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (1- metoxiciclopropil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (2,3- dihidro- 1,4- benzodioxin- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- 2- metil- 1,3- benzoxazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- 2- oxo- 2,3- dihidro- 1,3- benzoxazol- 5- il) pirimidina- 4-
 carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- 3- metil- 2- oxo- 2,3- dihidro- 1,3- benzoxazol- 5- il)- fenil)-
 pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- 2- ciclopropil- 1,3- benzoxazol- 5- il) pirimidina- 4-
 carboxílico,
 ácido 6- {8- cloroimidazo[1,2- a]piridin- 6- il}pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (4- cloro- 1,3- benzoxazol- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (quinolin- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- {pirazolo[1,5- a]piridin- 5- il}pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (4- cloro- 3- ciclopropoxifenil) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (4- cloro- 3- metoxifenil) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [4- cloro- 3- (propan- 2- iloxi)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [4- cloro- 3- (2- metilpropoxi)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [4- cloro- 3- (trifluorometoxi)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- {4- cloro- 3- [(1,1,1- trifluoropropan- 2- il)oxi]- fenil}pirimidina- 4-
 carboxílico,
 ácido 6- (benzo[d][1,3]dioxol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (2,2- difluorobenzo[d][1,3]dioxol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (2,3- dihidrobenzo[b][1,4]dioxin- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- clorobenzo[b]tiofen- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- clorobenzo[d]tiazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- clorobenzo[d]oxazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- 2,3,3a,7a- tetrahidrobenzofuran- 5- il) pirimidina- 4-
 carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- 3a,7a- dihidro- 1H- indol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- 1- metil- 3a,7a- dihidro- 1H- indazol- 5- il) pirimidina- 4-
 carboxílico,
 ácido 6- (8- cloroquinazolin- 6- il)- fenil) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (5- cloroquinazolin- 7- il)- fenil) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (8- cloroquinoxalin- 6- il)- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (8- cloro- 1,2,3,4- tetrahidroquinolin- 6- il)- fenil)- pirimidina- 4-
 carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- 1H- benzo[d]imidazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- (1- metilciclopropil)fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- (1- (trifluorometil)ciclopropil)fenil)- pirimidina- 4-
 carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- (3- metiloxetan- 3- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- (pirrolidin- 1- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- (pirrolidin- 3- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- (pirrolidin- 2- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- (1H- imidazol- 2- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- (1H- pirrol- 2- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (4- tert- butil- 3- clorofenil) pirimidina- 4- carboxílico, y
 7- cloro- 8- ciclopropoxi- 5H- cromeno[4,3- d]pirimidina- 4- carboxílico.

34. Al menos una entidad química según la reivindicación 1, en donde el
 compuesto de Fórmula I se selecciona entre

ácido 6- [3- cloro- 4- (metilsulfanil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (metilsulfinil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (metilsulfonil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- {3- cloro- 4- [ciclopropil(hidroxi)metil]fenil}pirimidina- 4-
 carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- ciclopropanocarbonilfenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (metoximetil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (1- metoxietil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- {3- cloro- 4- [(dimetilamino)metil]fenil}pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (ciclopropilamino)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- {3- cloro- 4- [ciclopropil(metil)amino]fenil}pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- (pirrolidin- 1- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- 2- metil- 1,3- benzoxazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (8- cloroquinoxalin- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- 2,3- dihidro- 1- benzofuran- 5- il) pirimidina- 4-
 carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- 2- ciclopropil- 1,3- benzoxazol- 5- il) pirimidina- 4-
 carboxílico,
 ácido 6- (4- cloro- 2- metil- 1,3- benzoxazol- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- 3- metil- 2- oxo- 2,3- dihidro- 1,3- benzoxazol- 5- il)
 pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (2H- 1,3- benzodioxol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 4- (3,4- diclorofenil)- 5- metilpiridina- 2- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- {[1- (morfolin- 4- il)propan- 2- il]oxi}fenil) pirimidina- 4-
 carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (ciclopropoximetil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (ciclopropilmetil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (1- ciclopropoxietil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- ciclopropilfenil) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [4- (aziridin- 1- ilmetil)- 3- clorofenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- {3- cloro- 4- [(ciclopropilamino)metil]fenil}pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- {[ciclopropil(metil)amino]metil}fenil) pirimidina- 4-
 carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- 2- ciclopropil- 2,3- dihidro- 1H- isoindol- 5- il) pirimidina-
 4- carboxílico,
 ácido 6- [3- cloro- 4- (furan- 2- il) fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (1- metoxiciclopropil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (2,3- dihidro- 1,4- benzodioxin- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- 2- oxo- 2,3- dihidro- 1,3- benzoxazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- {8- cloroimidazo[1,2- a]piridin- 6- il}pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (4- cloro- 1,3- benzoxazol- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (quinolin- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- {pirazolo[1,5- a]piridin- 5- il}pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (4- cloro- 3- ciclopropoxifenil) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (4- cloro- 3- metoxifenil) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [4- cloro- 3- (propan- 2- iloxi)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [4- cloro- 3- (2- metilpropoxi)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- [4- cloro- 3- (trifluorometoxi)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- {4- cloro- 3- [(1,1,1- trifluoropropan- 2- il)oxi]fenil}pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (2,2- difluorobenzo[d][1,3]dioxol- 5- il)pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (2,3- dihidrobenzo[b][1,4]dioxin- 6- il)pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- clorobenzo[b]tiofen- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- clorobenzo[d]tiazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- clorobenzo[d]oxazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- 3a,7a- dihidro- 1H- indol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- 1- metil- 3a,7a- dihidro- 1H- indazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (8- cloroquinazolin- 6- il)pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (5- cloroquinazolin- 7- il)pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (7- cloro- 1H- benzo[d]imidazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- (1- metilciclopropil)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- {3- cloro- 4- (1- (trifluorometil)ciclopropil)fenil} pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- {3- cloro- 4- (3- metiloxetan- 3- il)fenil} pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- (pirrolidin- 2- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,
 ácido 6- (3- cloro- 4- (1H- imidazol- 2- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- (1H- pirrol- 2- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,
ácido 6- (4- tert- butil- 3- clorofenil) pirimidina- 4- carboxílico, y
7- cloro- 8- ciclopropoxi- 5H- cromeno[4,3- d]pirimidina- 4- carboxílico.

35. Una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
36. Un método para tratar una condición o desorden mediado por actividad de Kinurenina 3- monooxigenasa en un sujeto que requiere tal tratamiento dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34.
37. El método de la reivindicación 36 en donde dicha condición o desorden involucra una patología neurodegenerativa.
38. Una composición farmacéutica empacada que comprende al menos una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 35 e instrucciones para usar la composición para para tratar un sujeto que sufre de una condición o desorden mediado por actividad de Kinurenina 3- monooxigenasa.
39. La composición farmacéutica empacada de la reivindicación 38, en donde la condición o desorden es la enfermedad de Huntington.

RESUMEN

Algunas entidades químicas se describen en este documento. También se suministran composiciones farmacéuticas que contienen al menos una entidad química y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Se describen métodos para tratar pacientes que sufran de ciertas enfermedades y trastornos sensibles a la inhibición de la actividad de la KMO, los cuales consisten administrar a dichos pacientes una cantidad de al menos una entidad química eficaz para reducir los signos o síntomas de la enfermedad o el trastorno. Estas enfermedades incluyen trastornos neurodegenerativos tales como la Enfermedad de Huntington. Además, se describen métodos de tratamiento que incluyen la administración de al menos una entidad química como agente activo único o la administración de al menos una entidad química en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Igualmente, se proveen los métodos para la detección de compuestos capaces de inhibir la actividad de la KMO,