DERIVADOS DE HETEROCICLILO OPCIONALMENTE CONDENSADOS DE PIRIMIDINA ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS, METABÓLICAS, ONCOLÓGICAS Y AUTOINMUNITARIAS

Campo

Los aspectos y realizaciones descritos en el presente documento se refieren a compuestos activos frente a receptores nucleares, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y métodos para tratar enfermedades o trastornos inflamatorios, metabólicos, oncológicos y autoinmunitarios, mediante el uso de los compuestos.

Antecedentes

Los receptores nucleares son una familia de factores de transcripción implicados en la regulación de las funciones fisiológicas, tales como la diferenciación celular, desarrollo embrionario, y fisiología de los órganos. Los receptores nucleares también se han identificado como importantes reguladores patológicos en enfermedades tales como cáncer, diabetes, y enfermedades autoinmunitarias.

Los ejemplos de receptores nucleares incluyen los receptores huérfanos relacionados con el receptor del ácido retinoico nuclear (ROR). Los ROR contienen cuatro dominios principales: un dominio A/B en el extremo N, un dominio de unión a ADN, un dominio de bisagra y un dominio de unión a ligando. Se cree que la unión de ligandos al dominio de

unión a ligando produce cambios conformacionales en el dominio, dando como resultado acciones posteriores. Existen diferentes isoformas, y estas isoformas difieren solamente en su dominio A/B del extremo N.

Los ROR están formados por tres miembros, concretamente ROR alfa (RORα), ROR beta (RORβ) y ROR gamma (RORγ o RORc).

RORα se expresa en muchos tejidos tales como las células cerebelosas de Purkinje, el hígado, timo, músculo esquelético, piel, pulmón, tejido adiposo y riñón.

RORγ tiene también una amplia gama de expresión, y es el miembro descubierto más recientemente de los tres miembros. Hasta la fecha, se han registrado cinco variantes de corte y empalme para RORγ que codifican dos isoformas diferentes de la proteína: RORγ1 y RORγ2 (RORγ2 que también se conoce como RORγt). Generalmente, RORγ se utiliza para describir RORγ1 y/o RORγt. RORγ1 se expresa en muchos tejidos y se expresa predominantemente en los riñones, hígado, y músculo esquelético. Por el contrario, la expresión de RORγt está restringida a los órganos linfoides tales como el timo. RORγt se ha identificado como un regulador clave de la diferenciación de linfocitos Th17. Los linfocitos Th17 son un conjunto de linfocitos T colaboradores que preferentemente producen citocinas IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22. Se ha demostrado que los linfocitos Th17 y sus productos están asociados con la patología de

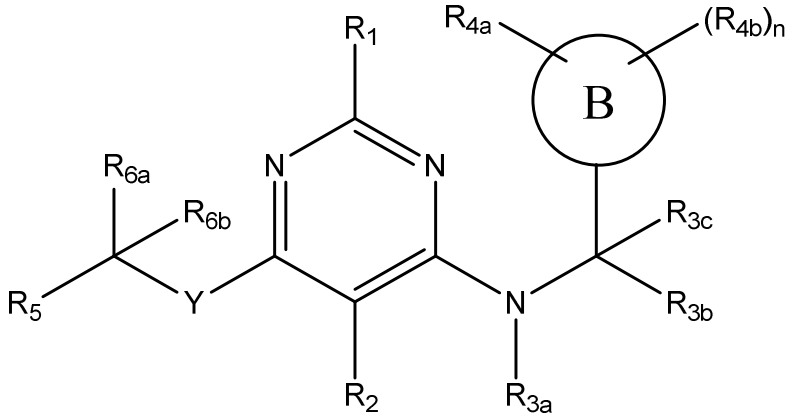
muchos trastornos inflamatorios y autoinmunitarios en seres humanos.

Existe por tanto evidencias de que RORα y RORγ tienen un papel clave en la patogénesis de muchas enfermedades.

Sería deseable proporcionar compuestos que modulen la actividad de RORα y/o RORγ para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, metabólicas y autoinmunitarias.

Sumario

En un aspecto, se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula (I)



Fórmula (I)

o las sales, hidratos, solvatos, polimorfos, y estereoisómeros de los mismos, en la que:

Y es NR u O;

R es hidrógeno o alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido;

R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido, y alquenilo C_{2-4} sustituido o no sustituido;

R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido, -CN, y -OH;

o R y R_2 se combinan para formar un anillo condensado sustituido o no sustituido; o R_2 y R_{3a} se combinan para formar un anillo condensado sustituido o no sustituido;

R_{4a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_{4b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, oxo, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido, y -$C(=O)R_{10}$;

R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en -$(CR_8R_9)pOR_{12}$, -$(CR_8R_9)p$-$CR_{13}R_{14}R_{15}$, -$(CR_8R_9)p$-$C(=O)OR_7$, y -$(CR_8R_9)p$-$C(=O)NR_8R_9$;

n y p son números enteros seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

R_{6a}, R_{6b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}

sustituido o no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido, o R_{6a} y R_{6b} se toman conjuntamente para formar un grupo oxo o un sistema de anillo seleccionado entre cicloalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido, o R_{6a} y R_{13} se toman conjuntamente para formar un sistema de anillo seleccionado entre cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y heteroaliciclilo C_{2-5} sustituido o no sustituido;

R_7, R_8, R_9, y R_{12}, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y heteroaliciclico C_{2-9} sustituido o no sustituido;

R_{10} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, y cicloalquilo C_{3-7};

R_{13} está ausente, o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CN, -OH, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido,

alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, y $-(CR_8R_9)p-C(=O)OR_7$, $-(CR_8R_9)p-SO_2R_7$, y $-(CR_8R_9)p-C(=O)NR_8R_9$;

R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y heteroaliciclico C_{2-9} sustituido o no sustituido; o

R_{14} y R_{15} se combinan para formar un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclico C_{2-9} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido;

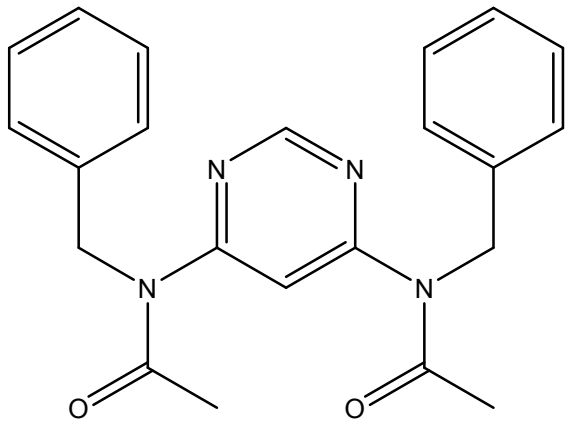
B es un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, y, heteroaliciclilo C_2-C_9;

R_{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, y heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido;

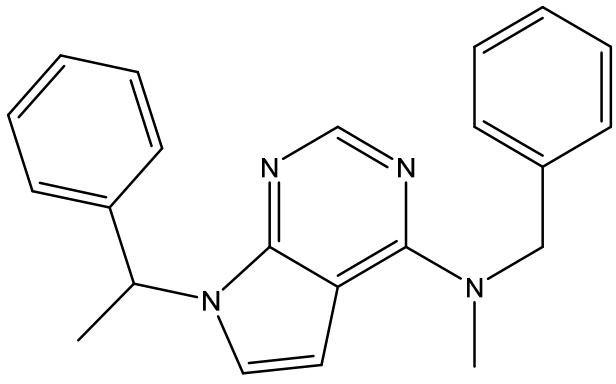
R_{3b} y R_{3c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6}

sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido, $-(CR_8R_9)p-C(=O)OR_7$, y $-(CR_8R_9)p-C(=O)NR_8R_9$, o R_{3b} y R_{3c} se combinan para formar un grupo oxo o un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido; o

R_{3b} y R_{4a} o R_{4b} se combinan para formar un anillo condensado, y en la que cuando R_2 es hidrógeno R_1 no puede ser cloro, y con la condición de que el compuesto no sea



, o



.

De acuerdo con un aspecto adicional, R y R_2 o R_2 y R_{3a} se combinan para formar un anillo condensado. En otro aspecto, R_5 es $-(CR_8R_9)p-C(=O)OR_7$, o $-(CR_8R_9)p-C(=O)NR_8R_9$. Como alternativa, R_5 es $-(CR_8R_9)p-CR_{13}R_{14}R_{15}$ en el que R_{14} y R_{15} se combinan para formar un sistema de anillo.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto del tipo anteriormente descrito en el presente documento y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto más, el compuesto o composición farmacéutica anteriormente descritos en el presente documento son para su uso en un tratamiento.

De acuerdo con otro aspecto, el compuesto o composición farmacéutica anteriormente descritos en el presente documento son para su uso en un tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos inflamatorios, metabólicos y autoinmunitarios.

En otro aspecto, el compuesto o composición farmacéutica anteriormente descritos en el presente documento son para modular la actividad de un receptor huérfano relacionado con el receptor del ácido retinoico (ROR).

Además, rasgos ventajosos de las diferentes realizaciones se definen en las reivindicaciones independientes y en la descripción detallada siguiente.

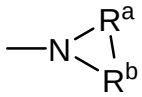
Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Definiciones

Salvo que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente una persona normalmente experta en la materia. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones citadas en el presente documento se han incorporado por referencia en su totalidad al presente documento. En el caso en que haya una pluralidad de definiciones para un término en el presente documento, las incluidas en esta sección prevalecerán, salvo que se indique otra cosa.

Tal como se usa en el presente documento, cualquier grupo(s) "R" tal como, sin limitación, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_8, R_9, y R_{10}, representa sustituyentes que se pueden unir al átomo indicado. Una lista no limitativa de grupos incluye pero no se limitan a hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, y heteroaliciclilo. Si dos grupos "R" están unidos covalentemente al mismo átomo o a átomos adyacentes, se pueden “tomar conjuntamente" o "combinarse con” como se define en el presente documento para formar un grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heteroaliciclilo. Por ejemplo, sin limitación, si R_a y R_b de un grupo NR_aR_b están indicados que se “toman conjuntamente” o se “combinan”, esto significa que se unen covalentemente entre

sí por sus átomos del extremo para formar un anillo que incluye el átomo de nitrógeno:



Como reconocerá rápidamente la persona experta, cualquier grupo dado divulgado en el presente documento puede comprender más hidrógeno(s) que el átomo o átomos proporcionados por un grupo R, siendo hidrógeno, unido al grupo.

Cuando un grupo se describe como “sustituido o no sustituido”, si está sustituido, el o los sustituyentes (que pueden estar presentes una o más veces tal como 1, 2, 3 o 4 veces) se seleccionan independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroaliciclilo)alquilo, hidroxi, oxo, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, O-carboxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituidos, y sus derivados protegidos.

Cuando un sustituyente de un grupo se considera como "sustituido", el propio sustituyente está sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. Cuando el

sustituyente citado está sustituido, esto significa que uno o más átomos de hidrógeno del sustituyente citado puede estar sustituido con un grupo o grupos seleccionados, de forma individual e independiente, entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroaliciclilo)alquilo, hidroxi, oxo, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, O-carboxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituidos, y sus derivados protegidos. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protegidos de los sustituyentes anteriores son conocidos de los expertos en la materia y se pueden encontrar en referencias tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, que se incorpora en este documento por referencia en su totalidad.

Tal como se usa en el presente documento, "C_m a C_n," "C_m-C_n" o "C_{m-n}" en las que "m" y "n" son números enteros, se refiere al número de átomos de carbono en el átomo relevante. Esto es, el grupo puede contener de "m" a "n", inclusive, átomos de carbono. Así, por ejemplo, un “alquilo

C_1 a C_6“ se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, esto es, CH_3-, CH_3CH_2-, $CH_3CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2CH$-, $CH_3CH_2CH_2CH_2$-, $CH_3CH_2CH(CH_3)$, $CH_3CH(CH)_3CH_2$- , $CH_3CH(CH)_3CH_2$- y $(CH_3)_3C$-. Si no se designan "m" y "n" con respecto a un grupo, se debe suponer el intervalo más amplio descrito en dichas definiciones.

Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que está completamente saturado (sin dobles o triples enlaces). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (en cualquier punto del presente documento donde aparezca, un intervalo numérico tal como "1 a 20" se refiere a cada número entero del intervalo dado; por ejemplo, "1 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" sin designar ningún intervalo numérico). El grupo alquilo puede ser también un alquilo de tamaño intermedio que tenga de 1 a 10 átomos de carbono, tal como "C_{1-6}". El grupo alquilo puede ser también un alquilo inferior que tenga de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos se puede designar como “alquilo C_1-C_4”, “alquilo C_{1-4}” o designaciones similares. A modo de ejemplo solamente, "alquilo C_1-C_4" o “alquilo C_{1-4}" indica que hay de uno a

cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen grupos, pero en forma alguna se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, y similares. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos sustituyentes son uno o más grupos seleccionados, de forma individual e independiente, entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroaliciclilo)alquilo, hidroxi, oxo, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, O-carboxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituidos, y sus derivados protegidos.

Tal como se usa en el presente documento, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena lineal o ramificada uno o más enlaces dobles. Si está presente más de un doble enlace, los dobles enlaces pueden estar conjugados o no conjugados. El grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (cuando aparece en el

presente documento, un intervalo numérico tal como "de 2 a 20" se refiere a cada número entero incluido en el intervalo proporcionado; *por ejemplo*, "de 2 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquenilo puede consistir en 2 átomos de carbono, o 3 átomos de carbono, o 4 átomos de carbono, *etc.*, hasta e incluyendo 20 átomos de carbono, aunque la presente invención también cubre la aparición del término "alquenilo" cuando no se ha designado un intervalo numérico). Cuando están sustituidos, el grupo o grupos sustituyentes son uno o más grupos seleccionados, de forma individual e independiente, entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroaliciclilo)alquilo, hidroxi, oxo, alcoxi, mercapto, alquiltio, ciano, halógeno, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituidos, y sus derivados protegidos.

Tal como se usa en el presente documento, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena lineal o ramificada uno o más enlaces triples. El grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (en cualquier punto del presente documento donde aparezca, un intervalo numérico tal como "2 a 20" se refiere a cada número entero del intervalo dado; por ejemplo, "2 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquinilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4

átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquinilo" sin designar ningún intervalo numérico). Un grupo alquinilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente o sustituyentes se pueden seleccionar entre los mismos grupos anteriormente divulgados con respecto a la sustitución del grupo alquenilo.

Tal como se usa en el presente documento, "hetero" puede estar unido a un grupo y se refiere a uno o más átomos de carbono y el átomo o átomos de hidrógeno asociados en el grupo unido se han sustituido independientemente por el mismo o diferentes heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

Tal como se usa en el presente documento, "heteroalquilo," por sí mismo o junto con otro término, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que consiste en el número de átomos de carbono indicado, donde uno o más átomos de carbono, tal como 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, y los átomos de hidrógeno asociados, se han sustituido independientemente por heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El átomo o átomos a sustituir pueden estar en el centro o en el extremo del grupo alquilo. Los ejemplo de heteroalquilo incluyen pero no se limitan a, -S-alquilo, -O-alquilo, -NH-alquilo, alquileno-O-alquilo, etc.

Tal como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a un anillo carbocíclico (todo carbono) o como dos o más anillos condensados (anillos que comparten dos átomos de carbono adyacentes) que tienen un sistema de electrones pi completamente deslocalizado. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido. Cuando están sustituidos, los átomos de hidrógeno están sustituidos con el grupo o grupos sustituyentes que son uno o más grupos seleccionados, de forma independiente, entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroaliciclilo)alquilo, hidroxi, oxo, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, O-carboxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituidos, y sus derivados protegidos. Cuando están sustituidos, los sustituyentes de un grupo arilo pueden formar un anillo no aromático condensado con el grupo arilo, incluyendo un cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, y heterociclilo.

Tal como se usa en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico (un sistema de anillo que tiene un sistema de electrones pi totalmente deslocalizado) en el que al menos uno de los átomos del sistema de anillo es un heteroátomo, esto es, un elemento diferente al carbono, incluyendo pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de "heteroarilo” monocíclico incluyen, pero no se limitan a, furano, tiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, triazol, tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, tetrazol, y triazina. Los ejemplos de "heteroarilo" multicíclico incluyen, pero no de forma limitativa, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, indol, purinas, benzofurano, benzotiofeno, benzopiranonas (por ejemplo, cumarina, cromona, e isocumarina). Un heteroarilo puede estar sustituido. Cuando están sustituidos, los átomos de hidrógeno están sustituidos con el grupo o grupos sustituyentes que son uno o más grupos seleccionados, de forma independiente, entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroaliciclilo)alquilo, hidroxi, oxo, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, O-carboxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, C-amido, N-amido,

S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituidos, y sus derivados protegidos. Cuando están sustituidos, los sustituyentes de un grupo heteroarilo pueden formar un anillo no aromático condensado con el grupo arilo, incluyendo un cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, y heterociclilo.

Un "aralquilo” o "arilalquilo" es un grupo arilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileno. El grupo alquileno y arilo de un aralquilo puede estar sustituido. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a bencilo, bencilo sustituido, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, y naftilalquilo. En algunos casos, el grupo alquileno es un grupo alquileno inferior.

Un "heteroaralquilo" o "heteroarilalquilo" es un grupo heteroarilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileno. El grupo alquileno y heteroarilo de un heteroaralquilo puede estar sustituido. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, furilmetilo, tieniletilo, pirrolilalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo, pirazolilalquilo e imidazolilalquilo, y sus análogos tanto sustituidos como benzocondensado. En algunos casos, el grupo alquileno es un grupo alquileno inferior.

Un "alquileno" es un grupo de unión de cadena lineal que forma enlaces al conectan fragmentos moleculares mediante los átomos de carbono de sus extremos. El alquileno puede tener 1 a 20 átomos de carbono. El alquileno también puede ser un alquileno de tamaño intermedio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como "C_{1-6}" El alquileno también puede ser un alquileno inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El alquileno se puede designar como “alquileno C_1-C_4", "alquileno C_{1-4}" o designaciones similares. Los ejemplos no limitantes incluyen grupos metileno (-CH_2-), etileno (-CH_2CH_2-), propileno (-$CH_2CH_2CH_2$-), y butileno (-$(CH_2)_4$-). En el caso del metileno, los dos fragmentos conectados están unidos al mismo átomo de carbono. un grupo alquileno inferior puede estar sustituido.

Tal como se usa en el presente documento, "heteroalquileno" por sí mismo o combinado con otro término se refiere a un grupo alquileno que consiste en el número de átomos de carbono citado, en el que uno o más de los átomos de carbono, tal como 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, están sustituidos independientemente por heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos de heteroalquileno incluyen, aunque no de forma limitativa -CH_2-O-, -CH_2-CH_2-O-, -CH_2-CH_2-CH_2-O-, -CH_2-NH-, -CH_2-CH_2-NH-, -CH_2-CH_2-CH_2-NH-, -CH_2-CH_2-NH-CH_2-, -O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, "alquilideno" se refiere a un grupo divalente, tal como =CR'R'', que está unido a un átomo de carbono de otro grupo, formando un enlace doble. Los grupos alquilideno incluyen pero no están limitados, a metilideno ($=CH_2$) y etilideno ($=CHCH_3$). Tal como se usa en el presente documento, "arilalquilideno" se refiere a un grupo alquilideno en el que cualquiera de R' o R'' es un grupo arilo. Un grupo alquilideno puede estar sustituido.

Tal como se usa en el presente documento, "alcoxi" se refiere al grupo –OR en el que R es un alquilo, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, amoxi, terc-amoxi y similares. Un alcoxi puede estar sustituido.

Tal como se usa en el presente documento, "alquiltio" se refiere a la fórmula –SR en la que R es un alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo metilmercapto, etilmercapto, n-propilmercapto, 1-metiletilmercapto (isopropilmercapto), n-butilmercapto, iso-butilmercapto, sec-butilmercapto, terc-butilmercapto, y similares. Un alquiltio puede estar sustituido.

Tal como se usa en el presente documento, "ariloxi" y "ariltio" se refieren a RO- y RS-, en el que R es un arilo tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, fenoxi, naftaleniloxi, azuleniloxi, antraceniloxi, naftaleniltio,

feniltio y similares. Tanto ariloxi yd ariltio pueden estar sustituidos.

Tal como se usa en el presente documento, "alqueniloxi" se refiere a la fórmula –OR en la que R es un alquenilo tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, viniloxi, propeniloxi, n-buteniloxi, iso-buteniloxi, sec-penteniloxi, terc-penteniloxi, y similares. El alqueniloxi puede estar sustituido.

Tal como se usa en el presente documento, "acilo" se refiere a un hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, o arilo conectado, como sustituyentes, mediante un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo, y acrilo. Un acilo puede estar sustituido.

Tal como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo completamente saturado (sin dobles enlaces), monocíclico o multicíclico. Cuando se compone de dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos entre sí en una forma condensada, con puente, o espiroconectada. Los grupos cicloalquilo pueden ir de C_3 a C_{10}, tal como de C_3 a C_6. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan en forma alguna a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares. Si está sustituido, el sustituyente o sustituyentes pueden ser un alquilo o

seleccionarse entre los anteriormente indicados con respecto a la sustitución de un grupo alquilo salvo que se indique otra cosa. Cuando están sustituidos, los sustituyentes de un grupo cicloalquilo pueden formar un anillo aromático condensado con el grupo cicloalquilo, incluido un arilo y un heteroarilo.

Tal como se usa en el presente documento, "cicloalquenilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene uno o más dobles enlaces en el anillo aunque, si hay más de uno, no pueden formar un sistema de electrones pi completamente deslocalizado en el anillo (de lo contrario, el grupo sería "arilo," tal como se define en el presente documento). Cuando se compone de dos o más anillos, los anillos pueden estar conectados entre sí en una forma condensada, con puente, o espiroconectada. Los grupos cicloalquenilo pueden ir de C_3 a C_{10}, tal como de C_3 a C_8 o de C_5 a C_{10}. Por ejemplo, cicloalquenilo C_{3-8} incluye cicloalquenilo C_{4-8}, cicloalquenilo C_{5-8} o cicloalquenilo C_{6-8}. Un grupo cicloalquenilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente o sustituyentes pueden ser un alquilo o seleccionarse entre los grupos divulgados anteriormente con respecto a la sustitución del grupo alquilo, salvo que se indique otra cosa. Cuando están sustituidos, los sustituyentes de un grupo cicloalquenilo pueden formar un anillo aromático

condensado con el grupo cicloalquenilo, incluido un arilo y un heteroarilo.

Tal como se usa en el presente documento, "cicloalquinilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene uno o más enlaces triples en el anillo. Cuando se compone de dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos entre sí en una forma condensada, con puente, o espiroconectada. Los grupos cicloalquinilo pueden ir de C_8 a C_{12}. Un grupo cicloalquinilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente o sustituyentes pueden ser un alquilo o seleccionarse entre los grupos divulgados anteriormente con respecto a la sustitución del grupo alquilo, salvo que se indique otra cosa. Cuando están sustituidos, los sustituyentes de un grupo cicloalquinilo pueden formar un anillo aromático condensado con el grupo cicloalquinilo, incluido un arilo y un heteroarilo.

Tal como se usa en el presente documento, "heteroalicíclico" o "heteroaliciclilo" se refiere a un anillo de 3 a 18 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heteroalicíclico o heteroaliciclilo pueden ir de C_2 a C_{10}, en algunas realizaciones pueden ir de C_2 a C_9 y en otras realizaciones pueden ir de C_2 a C_8. El "heteroalicíclico" o "heteroaliciclico" puede ser un sistema de anillo

monocíclico, bicíclico, tricíclico, o tetracíclico, que pueden estar unidos entre sí de forma condensada, con un puente, o espiroconectados; y los átomos de nitrógeno, carbono y azufre en el "heteroalicíclico" o "heteroaliciclico" pueden estar oxidados; el nitrógeno puede estar cuaternizado; y los anillos también pueden incluir uno o más dobles enlaces, con la condición de que no formen un sistema de electrones pi completamente deslocalizado entre todos los anillos, los ejemplos son 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina, 2,3-dihidrobenzo[d]oxazol, 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol, indolina, y 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, y benzo[d]oxazol-2(3H)-ona. Los grupos heteroaliciclilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Cuando están sustituidos, el sustituyente o sustituyentes pueden ser uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclico, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroaliciclico)alquilo, hidroxi, oxo, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, O-carboxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, y amino,

incluyendo grupos amino mono y disustituidos, y sus derivados protegidos. Los ejemplos de dicho "heteroalicíclico" o "heteroaliciclilo" incluyen aunque no de forma limitativa azepinilo, dioxolanilo, imidazolinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, *N*-óxido de piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piranilo, 4-piperidonilo, pirazolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, y tiamorfolinil sulfona. Cuando están sustituidos, los sustituyentes de un grupo heteroalicíclico pueden formar un anillo aromático condensado con el grupo heteroalicíclico, incluido un arilo y un heteroarilo.

Un "(cicloalquil)alquilo" es un grupo cicloalquilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileno. El alquileno y el cicloalquilo de un (cicloalquil)alquilo pueden estar sustituidos. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilbutilo, ciclobutiletilo, ciclopropilisopropilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, cicloheptilmetilo, y similares. En algunos casos, el grupo alquileno es un grupo alquileno inferior.

Un "(cicloalquenil)alquilo" es un grupo cicloalquenilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileno. El alquileno y el cicloalquenilo de un

(cicloalquenil)alquilo pueden estar sustituidos. En algunos casos, el grupo alquileno es un grupo alquileno inferior.

Un "(cicloalquinil)alquilo" es un grupo cicloalquinilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileno. El alquileno y el cicloalquinilo de un (cicloalquinil)alquilo pueden estar sustituidos. En algunos casos, el grupo alquileno es un grupo alquileno inferior.

Tal como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" se refiere a F (flúor), Cl (cloro), Br (bromo) o I (yodo).

Tal como se usa en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están sustituidos por halógeno. Dichos grupos incluyen, aunque de forma limitativa, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1-cloro-2-fluorometilo, 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede estar sustituido.

Tal como se usa en el presente documento, "haloalcoxi" se refiere a un grupo RO en que ue R es un grupo haloalquilo. Dichos grupos incluyen, aunque no de forma limitativa, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y 1-cloro-2-fluorometoxi, 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede estar sustituido.

Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo "RC(=O)O-" en el que R puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo,

arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo, o (heteroaliciclil)alquilo, tal como se define en el presente documento. Un O-carboxi puede estar sustituido.

Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo "-C(=O)OR" en el que R puede ser igual al definido con respecto al O-carboxi. A C-carboxi puede estar sustituido.

Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo "X_3CSO_2-" en el que X es un halógeno.

Un enlace en forma de línea discontinua, -----, representa una insaturación entre los átomos que forman el enlace. Este enlace puede estar insaturado (por ejemplo C=C, C=N, C=O) o saturado (por ejemplo C-C, C-N, C-O). Cuando está presente un enlace en forma de línea discontinua está presente en un sistema de anillo, puede formar parte de un sistema de anillo aromático.

Un grupo “nitro” se refiere a un grupo "$-NO_2$"

Un grupo "ciano" se refiere a un grupo "-CN".

Un grupo "cianato" se refiere a un grupo "-OCN".

Un grupo "isocianato" se refiere a un grupo "-NCO".

Un grupo "tiocianato" se refiere a un grupo "-SCN”.

Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo "–C(=O)-".

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo "–C(=S)-".

Un grupo "oxo" se refiere a un grupo " =O ".

Un grupo "hidroxi" o grupo "hidroxilo" se refieren a un grupo "-OH".

Un grupo "isotiocianato" se refiere a un grupo " -NCS".

Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo "-S(=O)-R" en el que R puede ser igual al definido con respecto al O-carboxi. Un sulfinilo puede estar sustituido.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo "SO_2R" en el que R puede ser igual al definido con respecto al O-carboxi. Un sulfonilo puede estar sustituido.

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo "-$SO_2NR_AR_B$" en el que R_A y R_B independientemente entre sí puede ser igual al definido con respecto al grupo R tal como se ha definido para O-carboxi, o combinarse para formar un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido. Un S-sulfonamido puede estar sustituido.

Un "N-sulfonamido" se refiere a un grupo "$RSO_2N(R_A)$-" en el que R y R_A independientemente entre sí, pueden ser iguales a los definidos con respecto al grupo R tal como se ha definido para O-carboxi. Un N-sulfonamido puede estar sustituido.

Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo "$X_3CSO_2N(R)$-" en el que X es halógeno y R puede ser igual al definido con respecto al O-carboxi. Un trihalometanosulfonamido puede estar sustituido.

Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo "$-C(=O)NR_AR_B$" en el que R_A y R_B independientemente entre sí puede ser igual al definido con respecto al grupo R tal como se ha definido para O-carboxi, o combinarse para formar un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido. Un C-amido puede estar sustituido.

Un "N-amido" se refiere a un grupo "$RC(=O)NR_A$-" en el que R y R_A independientemente entre sí, pueden ser iguales a los definidos con respecto al grupo R tal como se ha definido para O-carboxi. Un N-amido puede estar sustituido.

Un “éster” se refiere a un grupo "–C(=O)OR" en el que R puede ser igual al definido con respecto al O-carboxi. Un éster puede estar sustituido.

Un alcoxialquilo inferior se refiere a un grupo alcoxi conectado mediante un grupo alquileno inferior. Un alcoxialquilo inferior puede estar sustituido.

Una "amina" o "amino" se refiere a "RNH_2" (una amina primaria), "R_2NH" (una amina secundaria), "R_3N" (una amina terciaria). Un grupo amino puede estar sustituido.

Un aminoalquilo inferior se refiere a un grupo amino conectado mediante un grupo alquileno inferior. Un aminoalquilo inferior puede estar sustituido.

Cualquier grupo amino no sustituido o monosustituido en un compuesto del presente documento se puede convertir en una amida, cualquier grupo hidroxilo se puede convertir en un éster y cualquier grupo carboxilo se puede convertir en una amida o un éster utilizando técnicas bien conocidas de los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999).

Tal como se usa en el presente documento, las abreviaturas de cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos son, salvo que se indique otra cosa, acordes con su uso habitual, abreviaturas reconocidas, o según la IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (Véase, Biochem. 11:942-944 (1972)).

Tal como se emplea en el presente documento, los siguientes términos tienen su significado aceptado en la bibliografía química.

$CDCl_3$	cloroformo deuterado
DCM	diclorometano o CH_2Cl_2
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina

DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
h	hora(s),
MeOH	metanol
TFA	ácido trifluoroacético

Se entiende que, en cualquier compuesto divulgado en el presente documento que tiene uno o más centros quirales, si no se indica expresamente una estereoquímica absoluta, entonces cda centro quiral puede tener independientemente la configuración R o la configuración S o una mezcla de los mismos. Así, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser enantioméricamente puros o ser mezclas estereoisoméricas. Además, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser mezclas escalémicas. Además, se entiende que en cualquier compuesto que tiene uno o más dobles enlaces que generan isómeros geométricos que pueden definirse como E o Z, cada doble enlace puede ser independientemente E o Z o una mezcla de los mismos. De igual modo, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Tal como se usa en el presente documento, "tautómero" y "tautomérico" se refieren a formas alternantes de un compuesto divulgado en el presente documento que difieren en la posición de un protón. Los ejemplos no limitantes incluyen tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas

tautoméricas de los grupos heteroarilo que contienen un átomo del anillo unido tanto a un resto -NH- del anillo y un resto =N- del anillo, tal como los pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles, y tetrazoles.

Se entiende que pueden aparecer isótopos en los compuestos descritos en el presente documento. Cada elemento químico, como se representa en la estructura de un compuesto, puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en un compuesto descrito en el presente documento, un átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo del hidrógeno, incluyendo pero sin limitación, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). Así, cuando se hace referencia a un compuesto en el presente documento, esta incluye todas las posibles formas isotópicas salvo que el contexto indique claramente otra cosa.

Tal como se usa en el presente documento, "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no impide la actividad biológica y las propiedades del compuesto. Las sales farmacéuticas se pueden obtener mediante reacción de un compuesto divulgado en el presente documento con un ácido o base. Las sales formadas con base incluyen, sin limitación, sal de amonio (NH_4^+); metal alcalino, tales como, sin limitación, sales de sodio o potasio; alcalinotérreo, tal como, sin limitación, sales de calcio o magnesio; sales de bases

orgánicas tales como, sin limitación, diciclohexilamina, piperidina, piperazina, metilpiperazina, N-metil-D-glucamina, dietilamina, etilenodiamina, tris(hidroximetil)metilamina; y sales con el grupo amino de aminoácidos tales como, sin limitación, arginina y lisina. Las sales basadas en ácido útiles incluyen, sin limitación, acetatos, adipatos, aspartatos, ascorbatos, benzoatos, butiratos, caparato, caproato, caprilato, camsilatos, citratos, decanoatos, formiatos, fumaratos, gluconatos, glutarato, glicolatos, hexanoatos, lauratos, lactatos, maleatos, nitratos, oleatos, oxalatos, octanoatos, propanoatos, palmitatos, fosfatos, sebacatos, succinatos, estearatos, sulfatos, sulfonatos, tales como metanosulfonatos, etanosulfonatos, p-toluenosulfonatos, salicilatos, tartratos, tosilatos.

Los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos de una o más moléculas de disolvente o agua, o de 1 a aproximadamente 100, o de 1 a aproximadamente 10, o de una a aproximadamente 2, 3 o 4, moléculas de disolvente o agua.

Tal como se usa en el presente documento, un "profármaco" se refiere a un compuesto que puede no ser farmacéutico activo, sino que se convierte en un fármaco activo tras su administración *in vivo*. El profármaco se puede diseñar para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para

enmascarar los efectos secundarios o toxicidad, para mejorar el sabor de un fármaco, o para alterar otras características o propiedades de un fármaco. Los profármacos a menudo son útiles porque pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco precursor. Pueden ser, por ejemplo, biodisponible por administración oral mientras que el fármaco precursor no lo es. El profármaco también pueden tener una mejor solubilidad del fármaco precursor activo en composiciones farmacéuticas. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto divulgado en el presente documento, que se administra en forma de éster (el “profármaco”) para facilitar la absorción a través de una membrana celular donde la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad pero que a continuación se hidroliza metabólicamente a un ácido carboxílico (la entidad activa) una vez en el interior de la célula, donde la solubilidad en agua es beneficiosa. Un ejemplo adicional de un profármaco sería un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido donde el péptido se metaboliza *in vivo* para liberar el compuesto activo precursor. Debido al conocimiento de los procesos farmacodinámicos y el metabolismo in vivo de un fármaco, los expertos en la técnica pueden diseñar profármacos del compuesto una vez que se conoce un fármaco farmacéuticamente activo (véase, por ejemplo Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A*

Biochemical Approach, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392).

“Antifármaco" se refiere a un compuesto o composición que actúa contra, o se opone a los fármacos ilícitos o su uso. Los compuestos de la presente invención pueden actuar como antifármacos.

Tal como se usa en el presente documento, "modular" la actividad de un receptor significa tanto activarlo, es decir, aumentar su función celular sobre el nivel inicial medido en el entorno concreto en que se encuentra, o desactivarlo, es decir, disminuir su función celular a menos del nivel inicial medido en el entorno en que se encuentra y/o volverlo totalmente incapaz de realizar su función celular, incluso en presencia de una ligando natural. Un ligando natural es una molécula endógena que es un agonista del receptor.

Un "agonista" se define como un compuesto que aumenta la actividad inicial de un receptor (es decir, la transducción de la señal mediada por el receptor).

Tal como se usa en el presente documento, "agonista parcial" se refiere a un compuesto que tiene afinidad por el receptor pero, a diferencia de un agonista del receptor, cuando se une al receptor suscita solamente una parte de la respuesta farmacológica normalmente asociada con el receptor, incluso aunque haya un gran número de receptores ocupados por el compuesto.

Un "agonista inverso" se define como un compuesto que reduce, o suprime, la actividad inicial de un receptor, de forma tal que el compuesto no es técnicamente un antagonista, en su lugar, es un agonista con una actividad intrínsecamente negativa.

Tal como se usa en el presente documento, "antagonista" se refiere a un compuesto que se une a un receptor para formar un complejo que no suscita ninguna respuesta, como si el receptor no estuviera ocupado. Un antagonista atenúa la acción de un agonista en un receptor. Un antagonista se puede unir de forma reversible o irreversible, eliminando eficazmente la actividad del receptor permanentemente o al menos hasta que el antagonista quede metabolizado o se disocie o se elimine de otra forma mediante un proceso físico o biológico.

Tal como se usa en el presente documento, un “sujeto” se refiere a un animal que es el objeto del tratamiento, observación o experimento. "Animal" incluye vertebrados de sangre fría y sangre caliente, tales como aves, peces, marisco, reptiles y, en particular, mamíferos. "Mamífero" incluye, sin limitación, ratones, ratas, conejos; cobayas; perros; gatos; ovejas, cabras, vacas; caballos; primates, como los monos, chimpancés y simios, y, en particular, los seres humanos.

Tal como se usa en el presente documento, un "paciente" se refiere a un sujeto tratado por profesional

de la medicina como un médico o un DUE para intentar curar o, al menos, atenuar los efectos de una enfermedad o trastorno particular o para prevenir la enfermedad o trastorno que suceda por primera vez.

Tal como se usa en el presente documento, un “transportador” se refiere a un compuesto que facilita la incorporación del compuesto a células o tejidos. Por ejemplo, sin limitación, el dimetil sulfóxido (DMSO) es un transportador normalmente utilizado que facilita la absorción de muchos compuestos en las células o tejidos de un sujeto.

Tal como se usa en el presente documento, un “diluyente” se refiere a un ingrediente de una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica, pero que puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, se puede usar un disolvente para aumentar el volumen de un fármaco potente cuya masa es demasiado pequeña para la fabricación o administración. También puede ser un líquido para la disolución de un fármaco a administrar mediante inyección, ingestión o inhalación. Una forma habitual de diluyente en la técnica es una solución acuosa tamponada tal como, sin limitación, suero salino tamponado con fosfato que imita la composición de la sangre humana.

Tal como se usa en el presente documento, un "excipiente" se refiere a una sustancia inerte que se

agrega a una composición farmacéutica para proporcionar, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de unión, lubricación, capacidad de disgregación, etc., a la composición. Un "diluyente" es un tipo de excipiente.

Se pretende que "receptor" incluya cualquier molécula presente dentro o sobre la superficie de una célula que puede afectar la fisiología celular cuando se inhibe o se estimula mediante un ligando. Normalmente, un receptor comprende un dominio extracelular con propiedades de unión a ligando, un dominio transmembrana que ancla el receptor a la membrana celular, y un dominio citoplásmico que genera una señal celular en respuesta a la unión del ligando (“transducción de la señal"). Un receptor también incluye cualquier molécula intracelular que, en respuesta a la unión, genera una señal. Un receptor también incluye cualquier molécula que tenga la estructura característica de un receptor, aunque no un ligando identificable. Además, un receptor incluye un receptor truncado, modificado, mutado, o cualquier molécula que comprende todo o parte de las secuencias de un receptor.

Se pretende que "ligando" incluya cualquier sustancia que interactúe con un receptor.

"Selectivo" o "selectividad" se define como la capacidad de un compuesto para generar una respuesta deseada procedente de un tipo, subtipo, clase o subclase de

un receptor concreto, a la vez que genera menos o poca respuesta procedente de otros tipos de receptores. “Selectivo" o "selectividad" de uno o más subtipos concretos de un compuesto significa la capacidad de un compuesto para aumentar la actividad de los subtipos produciendo menos, poco o ningún aumento en la actividad de otros subtipos.

Tal como se usa en el presente documento, "coadministración” de compuestos farmacológicamente activos se refiere al suministro de dos o más entidades químicas separadas, tanto in vitro como in vivo. Coadministración significa la administración simultánea de agentes independientes; la administración simultánea de una mezcla de agentes; así como el suministro de un agente seguido por el suministro de un segundo agente o agentes adicionales. Los agentes que se coadministran suelen estar diseñados para trabajar junto con los demás.

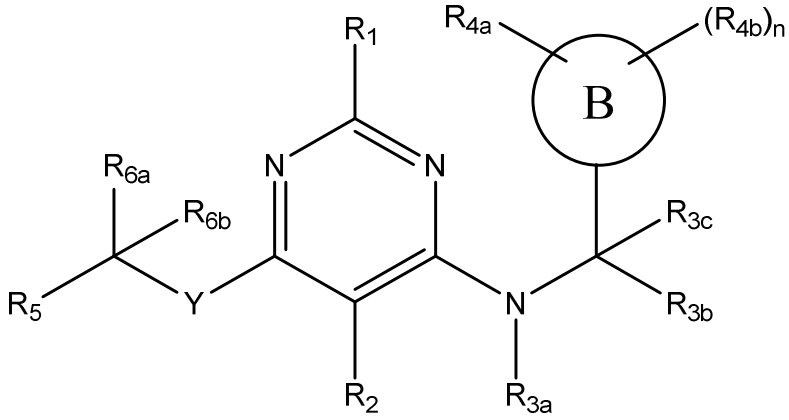
La expresión “una cantidad eficaz” tal como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad del principio activo o agente farmacéutico que suscita la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por el investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario, que incluye alivio o paliación de los síntomas de la enfermedad en tratamiento.

Cuando se usa en el presente documento,

“prevenir/prevención" no se debe considerar que significa que una dolencia o enfermedad no sucederá nunca de nuevo después del uso de un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con las realizaciones divulgadas en el presente documento para conseguir la prevención. Además, el término nunca se debe considerar que significa que una dolencia no va a producirse, al menos en cierta medida, después de dicho uso para prevenir dicha dolencia. En su lugar, se pretende que “prevenir/prevención” significa que la dolencia a prevenir, si aparece a pesar de dicho uso, sea menos grave que sin dicho uso.

Compuestos

De acuerdo con un aspecto, los compuestos de Fórmula (I)



Fórmula (I)

o las sales, hidratos, solvatos, polimorfos, y estereoisómeros de los mismos, en la que:

Y es NR u O;

R es hidrógeno o alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido;

R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido, y alquenilo C_{2-4} sustituido o no sustituido;

R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido, -CN, y -OH;

o R y R_2 se combinan para formar un anillo condensado sustituido o no sustituido; o R_2 y R_{3a} se combinan para formar un anillo condensado sustituido o no sustituido;

R_{4a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_{4b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido, -$C(=O)R_{10}$;

R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en -$(CR_8R_9)pOR_{12}$, -$(CR_8R_9)p$-$CR_{13}R_{14}R_{15}$, -$(CR_8R_9)p$-$C(=O)OR_7$, y -$(CR_8R_9)p$-$C(=O)NR_8R_9$;

n, y p son números enteros seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

R_{6a}, R_{6b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido, o R_{6a} y R_{6b} se toman conjuntamente para formar un grupo oxo o un sistema de anillo seleccionado entre cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido, o R_{6a} y R_{13} se toman conjuntamente para formar un sistema de anillo seleccionado entre cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido;

R_7, R_8, R_9, y R_{12}, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y heteroaliciclico C_{2-9} sustituido o no sustituido;

R_{10} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, y cicloalquilo C_{3-7};

R_{13}, si no se toma conjuntamente con R_{6a}, está ausente, o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CN, -OH, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, y $-(CR_8R_9)p-C(=O)OR_7$, $-(CR_8R_9)p-SO_2R_7$ y $-(CR_8R_9)p-C(=O)NR_8R_9$;

R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y heteroaliciclico C_{2-9} sustituido o no sustituido; o

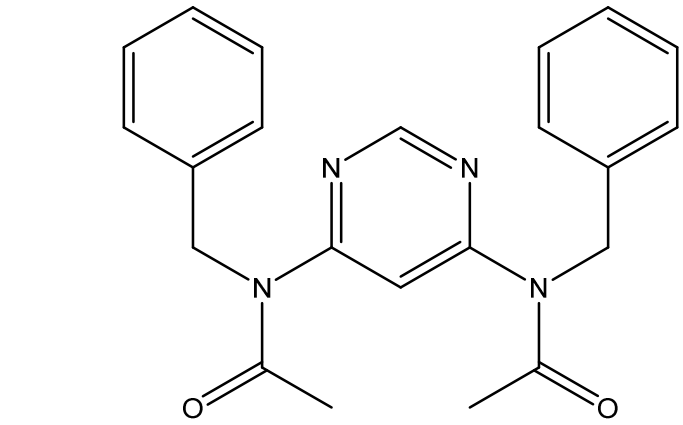
R_{14} y R_{15} se combinan para formar un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclico C_{2-9} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido;

B es un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, y, heteroaliciclilo C_2-C_9;

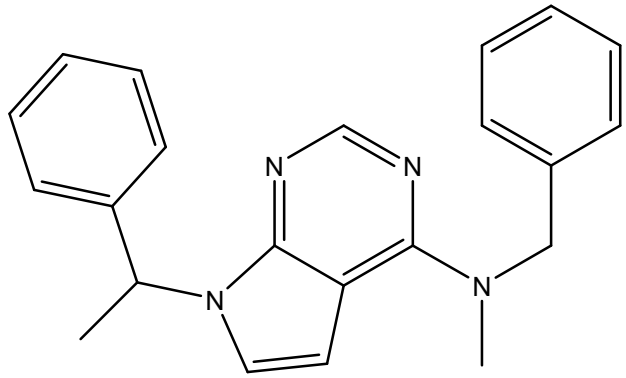
R_{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no

sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, y heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido;

R_{3b} y R_{3c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido, $-(CR_8R_9)p-C(=O)OR_7$, y $-(CR_8R_9)p-C(=O)NR_8R_9$, o R_{3b} y R_{3c} se combinan para formar un grupo oxo o un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido; o R_{3b} y R_{4a} o R_{4b} se combinan para formar un anillo condensado, y en la que cuando R_2 es hidrógeno R_1 no puede ser cloro, y con la condición de que el compuesto no sea



,



, se proporcionan en el presente documento.

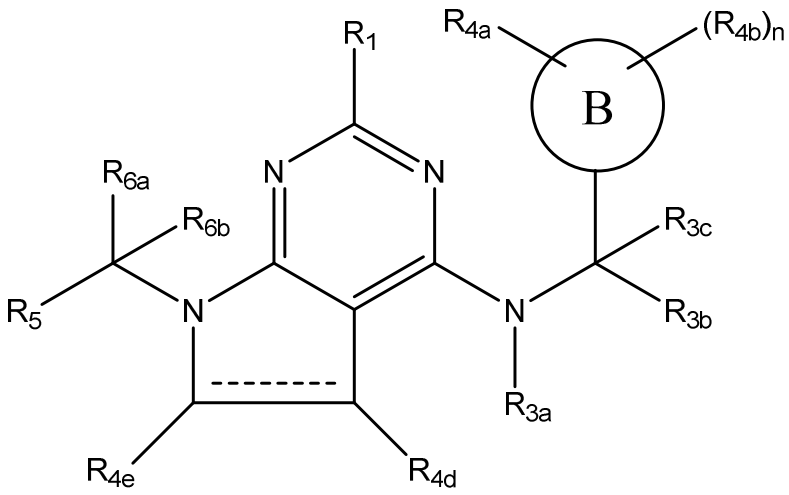
Como para cualquier grupo de compuestos relacionados estructuralmente que tengan una utilidad concreta, algunas realizaciones de las variables de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser especialmente útiles en su aplicación final.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), R y R_2 junto con el anillo de pirimidina forman un sistema de anillo seleccionado entre pirrolo[2,3-d]pirimidina o 6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. El sistema de anillo puede ser pirrolo[2,3-d]pirimidina.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), R y R_2 junto con el anillo de pirimidina forman un sistema de anillo seleccionado entre pirrolo[2,3-d]pirimidina o 6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina o R_2 y R_{3a} junto con

el anillo de pirimidina de fórmula (I) forman un sistema de anillo seleccionado entre pirrolo[2,3-d]pirimidina o 6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina.

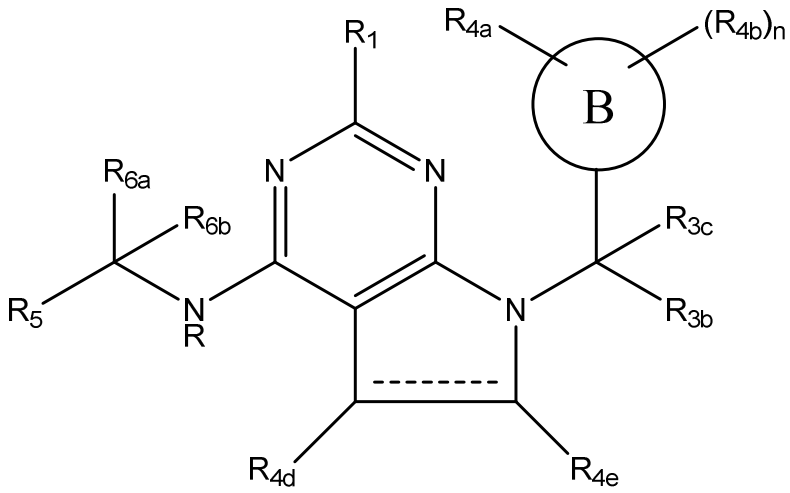
Los compuestos de Fórmula (I) también pueden tener la Fórmula (IIa):



Fórmula (IIa)

en la que R_{4e} y R_{4d} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido, y -OH. Ejemplos adicionales de compuestos de Fórmula (IIa), R_{4e} y R_{4d} se pueden seleccionar independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y flúor.

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden tener la Fórmula (IIab):



Fórmula (IIab)

en la que R_{4e} y R_{4d} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido, y -OH. Ejemplos adicionales de compuestos de Fórmula (IIa), R_{4e} y R_{4d} se pueden seleccionar independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y flúor.

La realización descrita a continuación en el presente documento relativa a varios grupos, anillos y sustituyentes de compuestos de Fórmula (I), como se ha indicado, se aplica análogamente a los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (IIa-IIf) que se proporcionan a continuación en el presente documento, con la condición de que el grupo relevante, número entero, anillo y/o sustituyentes estén presentes en la Fórmula en cuestión, como apreciará rápidamente la persona experta.

De acuerdo con otra realización, los compuestos de Fórmula (I) o los compuestos de una cualquiera de las

Fórmulas (IIa-IIf) tienen R_5 que es $-(CR_8R_9)p-C(=O)OR_7$ o $-(CR_8R_9)p-C(=O)NR_8R_9$, salvo que se especifique de otra forma. En una realización alternativa, los compuestos de Fórmula (I) o los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (IIa-IIf) tienen R_5 que es $-(CR_8R_9)_pOR_{12}$, salvo que se especifique de otra forma. En estas realizaciones, R_7, R_8, R_9, y R_{12} se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, y arilo sustituido o no sustituido. Los grupos preferidos de R_7, R_8, R_9, y R_{12} se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, y arilo, aunque los grupos aún más preferidos se seleccionan entre hidrógeno, metilo, etilo y *terc*-butilo. El número entero p se selecciona preferentemente entre 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, p es 0.

De acuerdo con otra realización más, R_5 es $-(CR_8R_9)p-CR_{13}R_{14}R_{15}$. En esta realización, se prefiere que R_{14} y R_{15} se combinen para formar un sistema de anillo. Además, el número entero "p" puede ser 0 (cero). Aunque no se pretende que el sistema de anillo esté especialmente limitado, los sistemas de anillos preferidos se seleccionan entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-7} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-7} sustituido o no sustituido, heteroaliciclico C_{2-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no

sustituido. Por ejemplo, R_{14} y R_{15} se pueden combinar para formar un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, azetidinilo, tietanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxatianilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxolanilo, dioxanilo, furilo, dihidrofuranilo, furazanilo, tetrahidrofurilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, ditiolanilo, ditianilo, tiopiranilo, tianilo, tienilo, oxetanilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, isoindolilo, y tetrahidrotienilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido o no sustituido. Preferentemente, R_{14} y R_{15} se combinan para formar un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloheptilo, ciclohexilo, ciclopentilo, dioxanilo, furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxetanilo, oxatianilo, fenilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahidrofurfurilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo, tianilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, tiopirilo, 1,4-oxatianilo 4,4-dióxido, tianilo-1,1-dióxido y

triazolilo, todos los cuales pueden estar sustituidos o no sustituidos. Algunas realizaciones se refieren al sistema de anillo formado que es fenilo, piridilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidilo, pirrolidinilo, y oxetanilo, y tetrahidropiranilo, todos los cuales pueden estar sustituidos por $(CH_2)_q(R_{5a})$ tal como se ha definido más adelante. Algunas realizaciones se refieren al sistema de anillo que es fenilo, piridilo, piperidinilo o ciclohexilo. En realizaciones en las que el sistema de anillo formado por R_{14} y R_{15} es aromático, R_{13} está ausente.

En una realización adicional, el sistema de anillo formado por la combinación de R_{14} y R_{15} está sustituido con uno o más -(CH_2)q(R_{5a}) en la que R_{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -CH_2COOR_{20}, -$CH_2CONR_{21}R_{22}$, -CN, alquilo C_{1-6}, -CH_2-imidazolilo, -CH_2-SO_2R_{20}, oxo -$CH_2C(CH_3)_2(OR_{20})$, -OR_{20}, -CH_2-triazolilo, -CF_3, imidazolil-2,4-diona sustituida con dimetilo, -CH_2-$SO_2NR_{21}R_{22}$, morfolinilo, -C(=O)-morfolinilo, piperidil-CH_2OR_{20}, -OCH_2-tetrahidrofurilo, piperazinonilo, piperidinil-$CONR_{21}R_{22}$, -OH, -COR_{20}, -$CONR_{21}R_{22}$, -$CH(OR_{20})CH_3$, -$COOR_{20}$, -CH_2-pirrolidilo, alquilen C_{1-6}-OH, ciclopentilo, pirrolidonilo, tetrazolilo, -CH_2-tetrazolilo, -CH_2OR_{20}, acilo, -SOR_{20}, -SO_2R_{20}, -COR_{20}, -$NR_{21}SO_2R_{20}$, -$SO_2NR_{21}R_{22}$, y halógeno;

R_{20}, R_{21}, y R_{22} se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, -CN, cicloalquilo C_{3-6}

sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-6} sustituido o no sustituido o R_{21} y R_{22} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6}; y

q es un número entero seleccionado entre 0, 1 o 2.

Por supuesto, el sistema de anillo formado por la combinación de R_{14} y R_{15} puede, en realizaciones alternativas, sustituirse con grupos diferentes a -$(CH_2)q(R5_a)$.

De acuerdo con algunas realizaciones, R_{13} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CN, -CH_3, flúor, -OH, -CH_2OH, -OCH_3, -CH_2CH_2OH, -CO_2H, -CO_2-alquilo C_{1-4}, -CH_2-SO_2R_{20} y -$CONR_8R_9$ en la que R_8 y R_9 se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} y aminoalquilo C_{1-4} o R_8 y R_9 se combinan para formar un heteroaliciclilo C_2-C_6, y R_{20} se selecciona entre alquilo C_{1-6}. Algunas realizaciones se refieren a R_{13} tomado conjuntamente con R_{6a} para formar un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido y heteroaliciclilo C_{2-5}. De acuerdo con algunas realizaciones, R_{13} está ausente o es hidrógeno.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), Y es NR. Además, aunque R se puede seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, e hidroxialquilo C_{1-4}. En una realización R es hidrógeno.

De acuerdo con algunas realizaciones, R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, y alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido. R_1 puede incluir, por tanto, grupos haloalquilo C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4}. En algunas realizaciones, R_1 es hidrógeno.

De acuerdo con algunas realizaciones, R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, e hidroxialquilo C_{1-4}. De acuerdo con una realización, R_2 es un halógeno tal como flúor.

En algunas realizaciones, R_{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-4} - cicloalquilo C_{3-6}, alquilen C_{1-4} heteroaliciclilo-C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, y heteroaliciclilo C_{3-5}, cualquiera de los cuales puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos no limitantes son metilo, metilenciclopropilo, tetrahidrofuran-3-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, y metilen-tetrahidrofuran-3-ilo. Algunas realizaciones se refieren a R_{3a} que es metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, tal como R_{3a} que es metilo, etilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En un ejemplo, R_{3a} es ciclopropilo. En algunas realizaciones, R_{3a} es ciclopropilo o ciclobutilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo, cloro,

y flúor. Cuando está presente más de un sustituyente, pueden estar unidos al mismo átomo de carbono o a diferentes átomos de carbono.

En algunas realizaciones, R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_{1-4}C(=O)R_{10}$, alquilen C_{1-4} cicloalquilo-C_{3-6}, alquilen C_{1-4} heteroaliciclilo-C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, y heteroaliciclilo C_{3-6}. Los ejemplos no limitantes son metilo, $CH_2C(O)OMe$, ciclopropilo, y ciclobutilo. Los sustituyentes de los alquilos sustituidos, de acuerdo con algunas realizaciones, se seleccionan entre el grupo que consiste en: halógeno, por ejemplo flúor, hidroxilo, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})$_2$, por ejemplo NMe_2, NHC(O)alquilo C_{1-4}, N-alquil C_{1-4} C(O)alquilo C_{1-4}, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido y/o no sustituido.

En algunas realizaciones, R_{3c} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4}, y cicloalquilo C_{3-6}.

En algunas realizaciones, R_{3b} es hidrógeno, y R_{3c} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, ciclopropilo y ciclobutilo; o R_{3b} y R_{3c} se combinan para formar ciclopropilo.

En algunas realizaciones, R_{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4} cicloalquilo -C_{3-6}, alquilen C_{1-4} heteroaliciclilo-C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, y heteroaliciclilo C_{3-5}, R_{3b} se selecciona entre el grupo

que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_mC(=O)R_{10}$, alquilen C_{1-4} cicloalquilo C_{3-6}, alquilen C_{1-4} heteroaliciclilo-C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6} y heteroaliciclilo C_{3-6} , y R_{3c} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4}, y cicloalquilo C_{3-6}.

En algunas realizaciones, R_{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6}, alquilen C_{1-4} heteroaliciclilo-C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, y heteroaliciclilo C_{3-5}, y R_{3b} y R_{3c} son hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, tal como entre metilo, etilo, ciclopropilo, y ciclobutilo, y R_{3b} es hidrógeno y R_{3c} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, ciclopropilo y ciclobutilo; o R_{3b} y R_3c se combinan para formar un ciclopropilo.

De acuerdo con algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I) o los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (IIa-IIf), R_{4a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_{1-6}, heteroarilo, y arilo. En algunas realizaciones, los grupos R_{4a} se seleccionan entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, iso-propilo, *terc*-

butilo, cloro, bromo, flúor, metoxi, etoxi, haloalquilo C_{1-2}, haloalcoxi C_{1-2}, triazolilo. En algunas realizaciones, los grupos R_{4a} son $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$, y $-OCHF_2$. En algunas realizaciones, R_{4a} se selecciona entre el grupo que consiste en isopropilo, -CN, etoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, y triazolilo.

En algunas realizaciones, cuando el sistema de anillo B es un arilo o heteroarilo de 6 miembros, R_{4a} está dispuesto en la posición para o meta, con respecto al átomo de carbono que contiene R_{3b} y R_{3c}.

De acuerdo con algunas realizaciones, R_{4b} se selecciona entre hidrógeno, oxo, halógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, alcoxi C_1-C_4, y haloalcoxi C_{1-4}. En esta realización, R_{4b} se puede seleccionar adicionalmente entre metilo, etilo, propilo, iso-propilo, *terc*-butilo, cloro, bromo, flúor, metoxi, etoxi, -OH, haloalquilo C_{1-2}, y haloalcoxi C_{1-2}. Los ejemplos de grupos R_{4b} comprenden $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, y $-OCHF_2$. En algunas realizaciones, R_{4b} es hidrógeno.

Algunas realizaciones se refieren a R_{4a} que se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, iso-propilo, *terc*-butilo, cloro, bromo, flúor, metoxi, etoxi, haloalquilo C_{1-2}, haloalcoxi C_{1-2}, y triazolilo dispuesto en las posiciones para o meta anteriormente mencionadas, y R_{4b} que es hidrógeno.

En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I)) o los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (IIa-IIf), R_{6a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, y arilo sustituido o no sustituido, o R_{6a} y R_{13} se toman conjuntamente para formar un sistema de anillo seleccionado entre cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido. Ejemplos adicionales de grupos de R_{6a} se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_{1-6}, y arilo. Se prefiere, sin embargo, que R_{6a} sea hidrógeno.

De acuerdo con algunas realizaciones, R_{6b} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroaliciclil C_{2-9} alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, y arilo sustituido o no sustituido en los compuestos de Formula (I). De esta manera, R_{6b} puede ser hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo-C_{1-6}-, arilalquilo C_{1-6}-, heteroaliciclil C_{2-9} -alquilo C_{1-4}-, alcoxiarilo C_{1-6}, haloarilo, y arilo. Los compuestos particulares son de compuestos de Fórmula (I), o los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (IIa-IIf), tienen, salvo que se especifique de otra forma, un grupo R_{6b} seleccionado entre

hidrógeno, $-(CH_2)C(CH_3)_3$, $-(CH_2)CONH_2$, fenilo, fenilo sustituido con de 1 a 3 halógenos, $-CH(CH_3)OC(CH_3)_3$, $-CH_2$-fenil-OCH_3, -fenil-OCH_3, $-CH_2$-piridilo, CH_2-ciclohexil-CH_2CO_2H, $-CH_2$-ciclohexil-CH_2CONH_2,CH_2-ciclohexil-CH_2-tetrazolilo, $-CH_2$-ciclohexil-CH_2OH, $-CH_2$-ciclohexil-$NHSO_2CH_3$, $-CH_2$-ciclohexil-$NHSO_2CH_2CF_3$, $-CH_2$-ciclohexil-CH_2CN, $-CH_2$-fenil-CH_2CO_2H, $-CH_2$-fenil-CH_2CONH_2, $-CH_2$-fenil-$CH_2CONH_2CH_3$, $-CH_2$-fenil-CH_2-tetrazolilo, $-CH_2$-fenil-$CONH_2$, $-CH_2$-fenil-SO_2NH-ciclopropilo, $-CH_2$-fenil-SO_2CH_3, $-CH_2$-fenil-$NHSO_2CF_3$, $-CH_2$-fenil-$NHSO_2CH_3$, $-CH_2$-fenil-$NHSO_2CHF_2$, $-CH_2$-piridil-CH_3, $-CH_2$-piridil-SO_2CH_3, $-CH_2$-piridil-CH_2CONH_2, $-CH_2$-pirimidil-$NHSO_2CH_3$, $-CH_2$-piperidil-$COCH_3$, $-CH_2$-piperidil-SO_2CH_3, $-CH_2$-piperidil-SO_2CF_3, $-CH_2$-tienil-CH_2CO_2H, $-CH_2$-ciclobutil-CH_2CO_2H, $-CH_2$-ciclobutil-CH_2CONH_2, $-CH_2$-ciclobutil-CO_2H, $-CH_2$-ciclobutil-$CONH_2$, $-CH_2$-tetrahidrotiopirilo, $-CH_2$-ciclopentilo, $-CH_2$-ciclohexilo, $-CH_2$-tetrahidrofuranilo, $-CH_2$-tetrahidropiranilo, $-CH_2$-oxetanilo, y $-CH_2$-piranilo.

Algunas realizaciones se refieren a R_{6a} y R_{6b} que se toman conjuntamente para formar un sistema de anillo seleccionado entre cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heteroaliciclico C_{2-9} sustituido o no sustituido.

No se pretende que el sistema de anillo B, en los compuestos de Fórmula (I) o los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (IIa-IIf) esté especialmente limitado, salvo que se indique de otra forma. En algunas realizaciones, el sistema de anillo B es un arilo mono o

bicíclico, un heteroarilo mono o bicíclico, o un heteroaliciclilo mono o bicíclico. El sistema de anillo B, pero no es necesario, puede estar sustituido con al menos un R_{4a} o R_{4b} que sea un sustituyente distinto de hidrógeno. Los compuestos de Fórmula (I)) o los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (IIa-IIf) pueden tener también un sistema de anillo B que sea un arilo o heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido con R_{4a}. En algunas realizaciones, el sistema de anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, naftilo y furanilo. En algunas realizaciones, el sistema de anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo y pirimidinilo. Como alternativa, n puede ser 0 y R_{4a} hidrogeno, es decir, el sistema de anillo B está no sustituido.

En algunas realizaciones, n es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3 y 4. Como alternativa, n puede ser 0, lo que significa que R_{4a} será el único sustituyente en el sistema de anillo B.

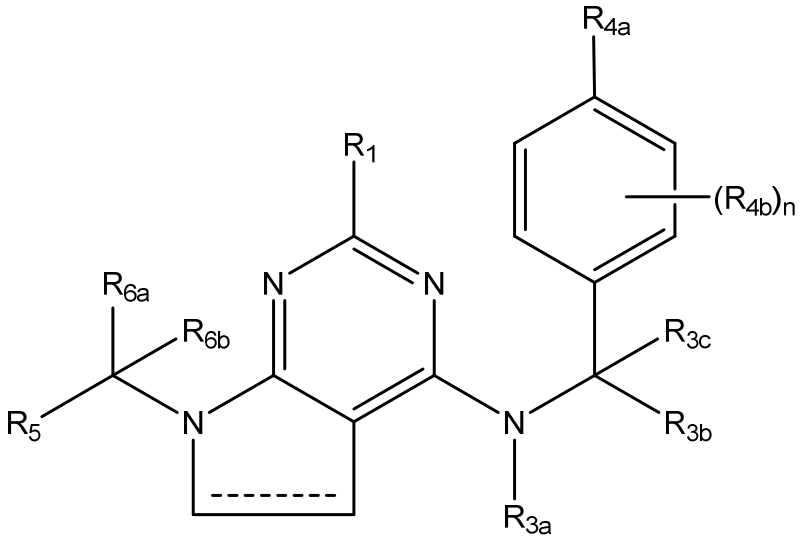
En algunas realizaciones, el anillo B es un sistema de anillo bicíclico, tal como arilo bicíclico, heteroarilo bicíclico, o sistemas de anillo de heteroaliciclico bicíclico, por ejemplo, benzazepina, benzazocinas, bencimidazol, benzimidazolina, benzodioxina, benzodioxol, benzofurano, benzoisotiazol, benzotiadiazina, benzotiadiazol, benzotiacepina, benzotiazina, benzotiazol,

benzotiofeno, benzotriazol, benzoxadiazol, benzoxatiol, benzoxacepina, benzoxazina, benzoxazol, benzisoxazol, benzodioxol, cromano, cromeno, cumarina, ciclopentapiridina, ciclopentapirimidina, diazanaftaleno, dioxolopiridina, dioxolopirimidina, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzooxatina, furofurano, furopiridina, furopiridina, furopirimidina, imidazopiridina, imidazopirimidinas, indano, indazol, indeno, indol, indolina, indolizinas, isobenzofurano, isocromenos, isoindol, isoindolina, isoquinolina, naftaleno, naftiridina, oxatiolopiridina, oxatiolopirimidina, oxazolopiridina, oxazolopirimidina, pteridina, purina, piranopiridina, piranopirimidina, pirazolodiacepinas, pirazolopiridina, pirazolopirimidina, piridobenzotiazina, piridodiazepeno, piridooxazina, piridopirazina, piridopirimidina, piridotiazina, pirimidooxazina, pirimidopirimidina, pirimidotiazina, pirrolizina, pirroloimidazol, pirrolopirazina, pirrolopiridina, pirrolopirimidina, quinazolina, quinolina, quinolona, quinolizidina, quinoxalina, tetralin, tiazolopiridina, tiazolopirimidina, tienodiacepina, tienopiridina, tienopirimidina, tiocromano, tiocromeno, tiopiranopiridina, tiopiranopirimidina, triazolopiridazina, triazolopiridina o triazolopirimidina, todos los cuales pueden estar sustituidos o no sustituidos.

De acuerdo con otra realización más, los compuestos de Fórmula (I) o los compuestos de una cualquiera de las

Fórmulas (IIa-IIf) tienen R_5 que es $-(CR_8R_9)p-C(=O)NR_8R_9$; R_8 y R_9 se seleccionan independientemente entre sí entre H y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; p es 0; y R_{6b} es hidrógeno o $-(CH_2)C(CH_3)_3$.

Los compuestos divulgados en el presente documento también pueden comprender compuestos de Fórmula (IIb):



Fórmula (IIb)

en la que:

R1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, y alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido; algunos compuestos de Fórmula (IIb) tienen un R1 que es hidrógeno o $-CF_3$;

R_{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo

C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido;

R_{3b} y R_{3c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido, $-(CR_8R_9)p-C(=O)OR_7$, y $-(CR_8R_9)p-C(=O)NR_8R_9$, o R_{3b} y R_{3c} se combinan para formar un grupo oxo o un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido; o R_{3b} y R_{4b} se combinan para formar un anillo condensado;

R_{4a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; algunos compuestos de Fórmula (IIb) tienen un R_{4a} que se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, iso-propilo,

terc-butilo, -alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} sustituido con uno o más halógenos, y fenilo;

R_{4b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido, $-C(=O)R_{10}$;

R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-7} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-7} sustituido o no sustituido, heteroalicililo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquilo arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido;

R_{6a} son R_{6b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

n es un número entero seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en 1, 2, 3, y 4; y

p es un número entero seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en 1, 2, 3, y 4.

En los compuestos de Fórmula (IIb), R_5 se puede seleccionar entre el grupo que consiste en consiste C_{4-7} sustituido o no sustituido, arilo de C_{6-12} miembros sustituido o no sustituido, heteroaliciclico de 4 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 miembros sustituido o no sustituido, heteroaliciclico de 5 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo de 6 miembros sustituido o no sustituido, un heteroaliciclico de 6

miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo de 7 miembros sustituido o no sustituido, y un heteroaliciclico de 7 miembros sustituido o no sustituido. De esta manera, R_5 se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, azetidinilo, tietanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxatianilo, 1,4-oxatianilo, 4,4-dióxido, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxolanilo, dioxanilo, furilo, dihidrofuranilo, furazanilo, tetrahidrofurfurilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, ditiolanilo, ditianilo, tiopiranilo, tianilo, tianilo-1,1-dióxido, tienilo, oxetanilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, isoindolilo, y tetrahidrotienilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido o no sustituido. Especialmente, R_5 se puede seleccionar entre el grupo que consiste en cicloheptilo, ciclohexilo, ciclopentilo, dioxanilo, furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxetanilo, oxatianilo, fenilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo, tianilo,

tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, tiopirilo, y triazolilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido o no sustituido.

Si está sustituido, R_5 puede estar sustituido con uno o más $-(CH_2)q(R5_a)$ en la que R_{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-CH_2COOR_{20}$, $-CH_2CONR_{21}R_{22}$, oxo, -CN, $-CH_2$-CN, alquilo C_{1-6}, $-CH_2$-imidazolilo, $-CH_2-SO_2R_{20}$, $-CH_2C(CH_3)_2(OR_{20})$, $-OR_{20}$, $-CH_2$-triazolilo, $-CF_3$, imidazolil-2,4-diona sustituida con dimetilo, $-CH_2-SO_2NR_{21}R_{22}$, morfolinilo, -C(=O)-morfolinilo, piperidil-CH_2OR_{20}, $-OCH_2$-tetrahidrofurilo, piperazinonilo, piperidinil-$CONR_{21}R_{22}$, -OH, $-COR_{20}$, $-CONR_{21}R_{22}$, $-CH(OR_{20})CH_3$, $-COOR_{20}$, $-CH_2$-pirrolidilo, alquilen C_{1-6}-OH, ciclopentilo, pirrolidonilo, tetrazolilo, $-CH_2$-tetrazolilo, $-CH_2OR_{20}$, acilo, $-SOR_{20}$, $-SO_2R_{20}$, $-SO_2NR_{21}R_{22}$, $-NR_{21}SO_2R_{20}$, y halógeno;

R_{20}, R_{21}, y R_{22} se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo que consiste en hidrogeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, -CN, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, o R_{21} y R_{22} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6}; y

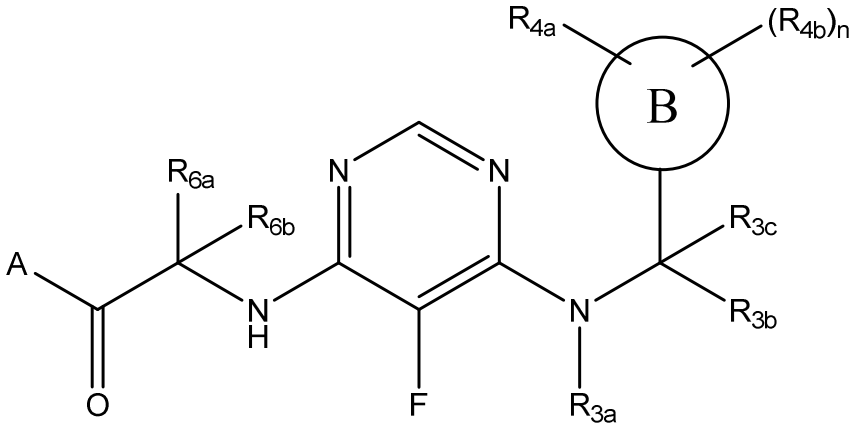
q es un número entero seleccionado entre 0, 1 o 2.

Además, R_5 se puede seleccionar entre el grupo que consiste en arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, arilo sustituido con uno o más alcoxi C_{1-6}, arilo sustituido con $-CH_2COO$ alquilo C_{1-6}, arilo sustituido con $-CH_2CONH$-

(alquilo C_{1-6}), arilo sustituido con CH_2CON(alquil C_{1-6})$_2$, -(CH_2)-C(=O)OR_7, -C(=O)OR_7, -(CH_2)-C(=O)NR_8R_9 o -C(=O)NR_8R_9, y heteroarilo sustituido con -(CH_2)-C(=O)NR_8R_9 o SO_2R_7, y C_{2-9} heteroaliciclilo sustituido con -(CH_2)-C(=O)NR_8R_9 o SO_2R_7;

R_7, R_8, y R_9 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, y alquileno C_{1-6} sustituido con furanilo.

Los compuestos divulgados en el presente documento también pueden comprender compuestos de Fórmula (IIc):



Fórmula (IIc)

en la que:

R_{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido;

R_{3b} y R_{3c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6}

sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido, $-(CR_8R_9)p-C(=O)OR_7$, y $-(CR_8R_9)p-C(=O)NR_8R_9$, o R_{3b} y R_{3c} se combinan para formar un grupo oxo o un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido; o

R_{3b} y R_{4a} se combinan para formar un sistema de anillo; o

R_{3b} y R_{4b} se combinan para formar un sistema de anillo;

R_{4a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OC(CH_3)_3$, y $-OCF_3$;

R_{4b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, y OCH_3;

n es un número entero seleccionado independientemente entre 1 o 2;

p es un número entero seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en 0, 1, y 2;

A es OR_7 o NR_8R_9;

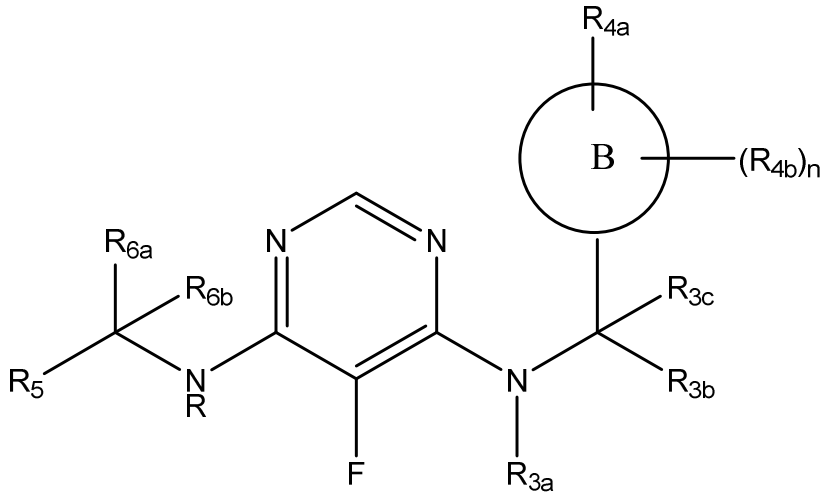
R_{6a}, R_{6b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o

no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroalicililo C_{2-9} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido;

R_7, R_8, y R_9 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-6}; y

B se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, 2-benzotiazolilo, quinolinilo, y 1,4-benzodioxanilo.

Los compuestos divulgados en el presente documento también pueden comprender compuestos de Fórmula (IId):



Fórmula (IId)

en la que:

B se selecciona entre fenilo, piridilo y pirimidilo;

R es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido;

R_{3b} y R_{3c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido, $-(CR_8R_9)p-C(=O)OR_7$, y $-(CR_8R_9)p-C(=O)NR_8R_9$, o R_{3b} y R_{3c} se combinan para formar un grupo oxo o un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido; o

R_{3b} y R_{4b} se combinan para formar un anillo condensado;

R_{4a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido,

heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; por ejemplo R_{4a} puede ser un sustituyente dispuesto en la posición para o meta en comparación con el átomo de carbono del sistema de anillo C, y seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_1-C_4, haloalquilo C_{1-4} (por ejemplo $-CF_3$), haloalcoxi C_{1-4} (por ejemplo $-OCF_3$), y heteroarilo;

R_{4b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido, $-C(=O)R_{10}$;

R_{6a} son R_{6b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_5 es un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, pirimidinilo, piridilo, N-óxido de piridinilo, ciclohexilo, pirrolilo, pirazolilo, furanilo, pirrolidonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, benzopirrolidonilo, ciclobutilo, oxetanilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidro-2*H*-tiopiranilo, ciclopentilo, cicloheptanilo, tetrahidrotiofenil-1,1-dióxido, tetrahidro-2*H*-tiopiranil-1,1-dióxido, 1,4-oxatianil-4,4-dióxido, y piperidinilo, , y cualquiera de estos puede estar no sustituido, o sustituido con $(R5_b)t$;

R_{5b}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-CH_2COOR_{20}$, $-CH_2CONR_{21}R_{22}$, -CN, $-CH_2CN$, -alquilo C_{1-6}, $-CH_2$-imidazolilo, $-CH_2-SO_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2(OR_{20})$, $-OCH_3$, $-CH_2$-triazolilo, $-CF_3$, imidazolidinil-2,4-diona sustituida con dimetilo, $-NSO_2R_{20}$, $-CH_2-SO_2NR_{21}R_{22}$, morfolinilo, -C(=O)-morfolinilo, piperazinonilo, piperidinil-$CONR_{21}R_{22}$, -OH, $-COR_{20}$, $-CONR_{21}R_{22}$, $-CH(OR_{20})CH_3$, $-COOR_{20}$, $-CH_2$-pirrolidonilo, -alquileno C_{1-6}-OH, -ciclopentilo, -pirrolidonilo, -tetrazolilo, $-CH_2$-triazolilo, $-CH_2OR_{20}$, -acilo, $-SOR_{20}$, $-SO_2R_{20}$, $-SO_2NR_{21}R_{22}$, $-NR_{21}SO_2R_{20}$, y halógeno; R_7, R_8, y R_9 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, y alquileno C_{1-6} sustituido con furanilo;

R_{10} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, y cicloalquilo C_{3-7};

R_{20}, R_{21}, y R_{22} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, y -heteroaliciclilo C_{1-6};

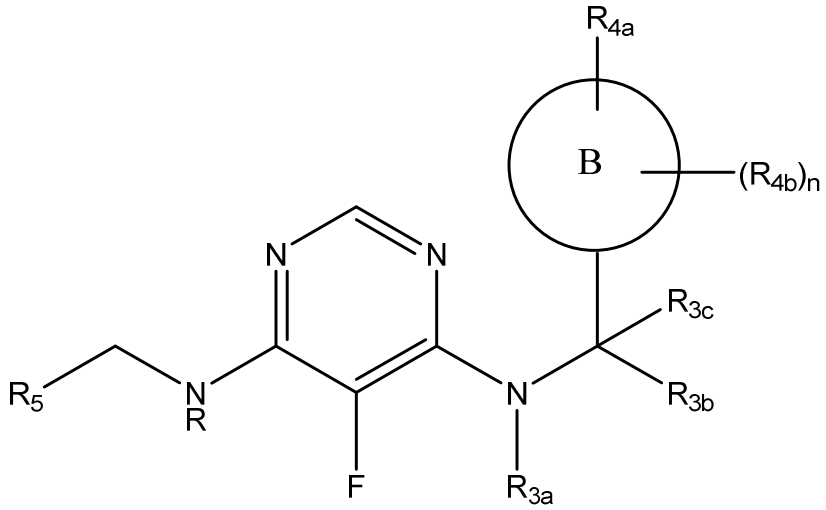
p es un número entero seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en 0, 1, y 2;

t es un número entero seleccionado entre 1 o 2; y

n es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2, 3, y 4. En algunas realizaciones de la Fórmula (IId) R_{3a} se selecciona entre el grupo que consiste

en alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} cicloalquilo -C_{3-6}, alquil C_{1-4} -heteroaliciclilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, y heteroaliciclilo C_{3-5}, cualquiera de los cuales puede estar sustituido o no sustituido; R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, -$(CH_2)_mC(=O)R_{10}$, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6}, alquil C_{1-4} -heteroaliciclilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6} y heteroaliciclilo C_{3-6}; y R_{3c} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4}, y cicloalquilo C_{3-6}.

Los compuestos divulgados en el presente documento también pueden comprender compuestos de Fórmula (IIe):



Fórmula (IIe)

o las sales, hidratos, solvatos, polimorfos, y estereoisómeros de los mismos, en la que:

n, y p son un número entero seleccionado entre 0,1 y 2;

B se selecciona entre fenilo, piridilo y pirimidilo;

R es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; R_{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilen C_{1-3} -cicloalquilo C_{3-6}, y heteroaliciclilo C_{2-5}, cualquiera de los cuales puede estar sustituido o no sustituido;

R_{3b} y R_{3c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido, $-(CR_8R_9)p-C(=O)OR_7$, y $-(CR_8R_9)p-C(=O)NR_8R_9$, o R_{3b} y R_{3c} se combinan para formar un grupo oxo o un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido;

R_{4a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; por ejemplo, R_{4a} es $–CF_3$ o $–OCF_3$;

R_{4b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido, $-C(=O)R_{10}$;

R_5 es un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, pirimidinilo, piridilo, N-óxido de piridinilo, ciclohexilo, pirrolilo, pirazolilo, furanilo, pirrolidonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, benzopirrolidonilo, ciclobutilo, oxetanilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidro-2*H*-tiopiranilo, ciclopentilo, cicloheptanilo, tetrahidrotiofenil-1,1-dióxido, tetrahidro-2*H*-tiopiranil-1,1-dióxido, 1,4-oxatianil-4,4-dióxido, y piperidinilo, y cualquiera de estos puede estar no sustituido, o sustituido con $(R5_b)t$;

R_{5b}, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-CH_2COOR_{20}$, $-CH_2CONR_{21}R_{22}$, oxo, -CN, $-CH_2CN$, -alquilo C_{1-6}, $-CH_2$-imidazolilo, $-CH_2-SO_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2(OR_{20})$, $-OCH_3$, $-CH_2$-triazolilo, $-CF_3$, imidazolidinil-2,4-diona sustituida con dimetilo, $-NSO_2R_{20}$, $-CH_2-SO_2NR_{21}R_{22}$, morfolinilo, -C(=O)-morfolinilo, piperidinil-CH_2OR_{20}, OCH_2-tetrahidrofuranilo, piperazinonilo, piperidinil-$CONR_{21}R_{22}$, -OH, $-COR_{20}$, $-CONR_{21}R_{22}$, $-CH(OR_{20})CH_3$, $-COOR_{20}$, $-CH_2$-pirrolidonilo, -alquileno C_{1-6}-OH, -ciclopentilo, -pirrolidonilo, -tetrazolilo, $-CH_2$-triazolilo, $-CH_2OR_{20}$, -acilo, $-SOR_{20}$, $-SO_2R_{20}$, $-SO_2NR_{21}R_{22}$, $-NR_{21}SO_2R_{20}$, y halógeno;

R_7, R_8, y R_9 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, y alquileno C_{1-6} sustituido con furanilo;

R_{10} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, y cicloalquilo C_{3-7};

R_{20}, R_{21}, y R_{22} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, y -heteroaliciclilo C_{1-6};

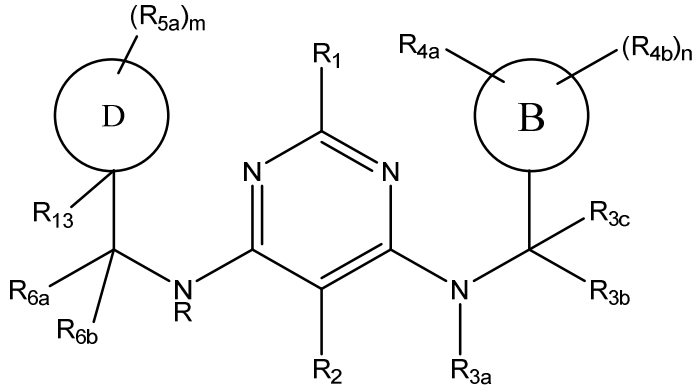
p es un número entero seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en 0, 1, y 2;

t es un número entero seleccionado entre 1 o 2; y

n es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2, 3, y 4.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (IIe), R y R_{3b} son hidrógeno, R_{3a} es ciclopropilo, y R_{4a} es -CF_3.

Los compuestos divulgados en el presente documento también pueden comprender compuestos de Fórmula (IIf):



(IIf),

o las sales, hidratos, solvatos, polimorfos, y estereoisómeros de los mismos, en la que:

m, n y p son números enteros seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en 0, 1, y 2;

R es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, y alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido;

R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, e hidroxialquilo C_{1-4};

o R y R_2 se combinan para formar un anillo condensado sustituido o no sustituido; o R_2 y R_{3a} se combinan para formar un anillo condensado sustituido o no sustituido;

R_{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, y heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido;

R_{3b} y R_{3c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o

no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido, $-(CR_8R_9)p-C(=O)OR_7$, y $-(CR_8R_9)p-C(=O)NR_8R_9$, o R_{3b} y R_{3c} se combinan para formar un grupo oxo o un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, y heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido; o

R_{3b} y R_{4a} o R_{4b} se combinan para formar un anillo condensado,

R_{4a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_{4b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, oxo, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, y alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido, $-C(=O)R_{10}$;

R_{5a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, -CN, -OH, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8}

sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroaliciclico C_2-C_8 sustituido o no sustituido, heteroaliciclil C_2-C_8 -alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, -$(CH_2)_qCO_2R_{20}$, -$(CH_2)_q$-$CONR_{20}R_{21}$, -$(CH_2)_q$-SOR_{20}, -$(CH_2)_q$-SO_2R_{20}, -$(CH_2)_q$-$SO_2NR_{21}R_{22}$, y -$(CH_2)_qNR_{21}SO_2R_{20}$;

q es un número entero seleccionado entre 0 o 1;

R_{20}, R_{21}, y R_{22} se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, -CN, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y heteroalicililo C_{2-6} sustituido o no sustituido, o R_{21} y R_{22} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6};

R_{6a}, R_{6b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroalicililo C_{2-9} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido, o R_{6a} y R_{6b} se toman conjuntamente para formar

un grupo oxo o un sistema de anillo seleccionado entre cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y heteroalicililo C_{2-9} sustituido o no sustituido, o R_{6a} y R_{13} se toman conjuntamente para formar un sistema de anillo seleccionado entre cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y heteroalicililo C_{2-5} sustituido o no sustituido;

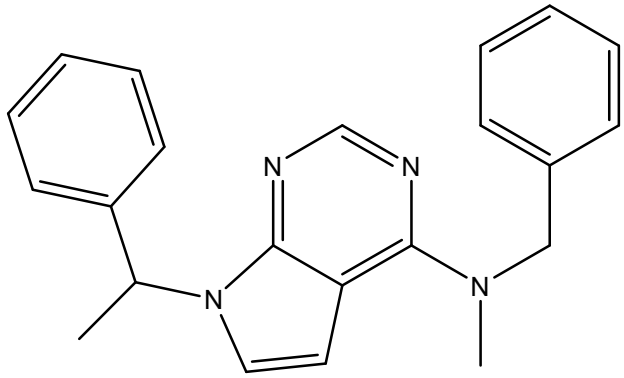
R_{10} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, -OH, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, y cicloalquilo C_{3-7};

R_{13}, si no se toma conjuntamente con R_{6a}, está ausente, o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CN, -OH, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, y $-(CR_8R_9)p-C(=O)OR_7$, $-(CR_8R_9)p-SO_2R_7$ y $-(CR_8R_9)p-C(=O)NR_8R_9$;

B es un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, y, heteroaliciclico C_2-C_9 bicíclico;

D es un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, C_{3-8} y, heteroaliciclico C_2-C_9;

y en la que cuando R_2 es hidrógeno R_1 no puede ser cloro, y con la condición de que el compuesto no sea



.

Algunas realizaciones se refieren al compuesto de acuerdo con la Fórmula (IIf) en la que

R_{4a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_1-C_4, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, y heteroarilo;

R_{4b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, oxo, halógeno, alquilo C_{1-4}, C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, y haloalcoxi C_{1-4};

R_{6a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6};

R_{6b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo-C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, arilalquilo C_{1-6}-, heteroaliciclil C_{2-9} alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, y arilo sustituido o no sustituido,

o R_{6a} y R_{6b} se toman conjuntamente para formar un grupo oxo o un sistema de anillo seleccionado entre cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido,

o R_{6a} y R_{13} se toman conjuntamente para formar un sistema de anillo seleccionado entre cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y heteroalicililo C_{2-5} sustituido o no sustituido;

R_{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6}, alquilen C_{1-4} heteroaliciclilo-C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, y heteroaliciclilo C_{3-5}, cualquiera de los cuales puede estar sustituido o no sustituido.

R_{3b} y R_{3c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_{1-4}C(=O)R_{10}$, - alquilen C_{1-4} cicloalquilo-C_{3-6}, alquilen C_{1-4} heteroaliciclilo-C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, y heteroaliciclilo C_{3-6}, o R_{3b} y R_{3c} se combinan para formar un grupo oxo o un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido; o

R_{3b} y R_{4a} o R_{4b} se combinan para formar un anillo condensado.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (IIa-IIf), R_{3a} es metilo, etilo, ciclopropilo o ciclobutilo. Cuando R_{3a} es ciclopropilo o ciclobutilo, puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre

el grupo que consiste en metilo, cloro, y flúor. Cuando está presente más de un sustituyente, pueden estar unidos al mismo átomo de carbono o a diferentes átomos de carbono.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (IIa-IIf), R_{3b} y R_{3c} se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, o R_{3b} y R_{3c} se combinan para formar ciclopropilo o ciclobutilo.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (IIa-IIf), R_{3a} es metilo, etilo, ciclopropilo o ciclobutilo y R_{3b} y R_{3c} se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, o R_{3b} y R_{3c} se combinan para formar ciclopropilo o ciclobutilo.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (IIa-IIf), B es arilo o heteroarilo, por ejemplo, fenilo, piridilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, naftilo y furanilo, salvo que se especifique otra cosa. Algunas realizaciones se refieren a B que es fenilo, piridilo o pirimidilo.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (IIa-IIf), B es un arilo de 6 miembros, o un heteroarilo de 6 miembros sustituido con R_{4a} en la posición *para* o en la

posición *meta*, o un heteroarilo de 5 miembros sustituido con R_{4a} en la posición 2 o 3, salvo que se especifique otra cosa. En algunas realizaciones, el arilo de 6 miembros es fenilo y el heteroarilo de 6 miembros es piridilo o pirimidilo. Algunas realizaciones se refieren a R_{4a} que se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_{1-4} y heteroarilo, por ejemplo, isopropilo, -CN, etoxi, CF_3OCF_3, y triazolilo. Algunas realizaciones se refieren a R_{4b} que se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, oxo, halógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_{1-4}, y heteroarilo. Algunas realizaciones se refieren a R_{4a} que se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_1-C_4, y haloalcoxi C_{1-4}, por ejemplo isopropilo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, y $-OCHF_2$ y R_{4b} que es hidrógeno.

En algunas realizaciones, los compuestos de las Fórmulas (IIf), D se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, tal como fenilo; heteroarilo, tal como piridilo, cicloalquilo C_{3-8}, tal como ciclohexilo; y heteroaliciclilo C_{2-8}, tal como piperidilo, tetrahidro-2H-piranilo, tiopiranilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, tetrahidro-2H-tiopiranil-1,1-dióxido, pirrolidinilo, tianilo, y oxetanilo, todos los cuales pueden estar sustituidos con uno o más R_{5a}. Algunas realizaciones se refieren a R_{5a} que se selecciona

entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, tal como metilo y etilo; hidroxialquilo C_{1-6}, tal como metanol y etanol; $-(CH_2)_q-CN$; oxo, $-(CH_2)_q-CO_2R_{20}$; $-(CH_2)_q-$ alcoxi C_{1-6}, tal como metoxi y etoxi y metoxietilo; $-(CH_2)_q$-heteroarilo, tal como $-(CH_2-)_q$-tetrazolilo, $-(CH_2-)_q$-imidazolilo, $-(CH_2-)_q$-triazolilo; $-(CH_2-)_q-CONR_{20}R_{21}$; $-(CH_2-)_q-COR_{20}$; $-(CH_2-)_q-SO_2R_{20}$; $-(CH_2-)_q-NR_{21}SOR_{20}$; $-(CH_2-)_q-SO_2NR_{21}R_{22}$;

R_{20}, R_{21}, y R_{22} se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, -CN, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y heteroalicililo C_{2-6} sustituido o no sustituido, o R_{21} y R_{22} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6}; y

q es un número entero seleccionado entre 0 o 1.

Como para cualquier grupo divulgado en el presente documento, el sistema de anillo D puede comprender más átomos de hidrógeno que el átomo o átomos proporcionado(s) por R_{5a} que es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_{20}, R_{21}, y R_{22} se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, $-CF_3$, y $-CHF_2$,

En algunas realizaciones de acuerdo con la Fórmula (I) o los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (IIa-IIf), R_{13} está ausente, o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, -CN, hidroxialquilo C_{1-4}, C_{1-6}, ,

$-(CH_2-)_qCO_2H$, $-(CH_2-)_q-SO_2R_{20}$, $-(CH_2-)_q-NR_{21}SO_2R_{20}$ y alcoxi C_{1-6}, o R_{13} combinado con el átomo al que está unido, y un R_{5a} adyacente forma un cicloalquilo C_{3-5}, o heteroaliciclilo C_{2-4}.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (IIa-IIf), R_{6a} es hidrógeno, o combinado con R_{5a}, R_{6b} o R_{13} forman un sistema de anillo tal como un cicloalquilo C_{3-6} o heteroaliciclilo C_{2-5}-; R_{6b} es hidrógeno, se combina con R_{6a} para formar un sistema de anillo, o está ausente. En algunas realizaciones, ambos R_{6a} y R_{6b} son hidrógeno.

En algunas realizaciones de acuerdo con la Fórmula (IIf)

R es hidrógeno; R_2 se selecciona entre Cl o F; o R y R_2 se combinan para formar una pirrolo[2,3-d]pirimidina, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;

m es un número entero seleccionado entre 0 y 1;

n es un número entero seleccionado entre 0 y 1;

R_{3a} es metilo, etilo, ciclopropilo o ciclobutilo;

R_{3b}, y R_{3c} se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, o R_{3b} y R_{3c} se combinan para formar ciclopropilo o ciclobutilo;

B es arilo o heteroarilo, por ejemplo, fenilo, piridilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, naftilo y furanilo.

R_{4a} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_{1-4} y heteroarilo, por ejemplo, CF_3, - -CHF_2, -OCF_3, -$OCHF_2$, y triazolilo;

R_{4b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, oxo, halógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_{1-4}, y heteroarilo.

D se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, tal como fenilo; heteroarilo, tal como piridilo, y pirimidilo; cicloalquilo C_{3-8}, tal como ciclopentilo y ciclohexilo; y heteroaliciclilo C_{2-8}, tal como un heteroaliciclilo C_{2-8} monocíclico o con un puente, tal como piperidilo, tetrahidro-2H-piranilo, tiopiranilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, tetrahidro-2H-tiopiranil-1,1-dióxido, oxetanilo, tropanilo y pirrolidinilo, todos los cuales pueden estar sustituidos con uno o más R_{5a};

R_{5a} se selecciona entre halógeno, alquilo C_{1-6}, tal como metilo y etilo; hidroxialquilo C_{1-6}, tal como metanol y etanol; haloalquilo C_{1-6}, tal como –CF_3, -$(CH_2)_q$-CN; -$(CH_2)_q$-acilo; -$(CH_2)_q$- alcoxi C_{1-6}, tal como metoxi y etoxi y metoxietilo; -$(CH_2)_q$-heteroarilo, tal como –$(CH_2$-$)_q$-tetrazolilo, –$(CH_2$-$)_q$-imidazolilo, –$(CH_2$-$)_q$-triazolilo; –$(CH_2$-$)_q$-$CONR_{20}R_{21}$; –$(CH_2$-$)_q$-COR_{20}; –$(CH_2$-$)_q$-SO_2R_{20}; –$(CH_2$-$)_q$-$NR_{21}SOR_{20}$; –$(CH_2$-$)_q$-$SO_2NR_{21}R_{22}$;

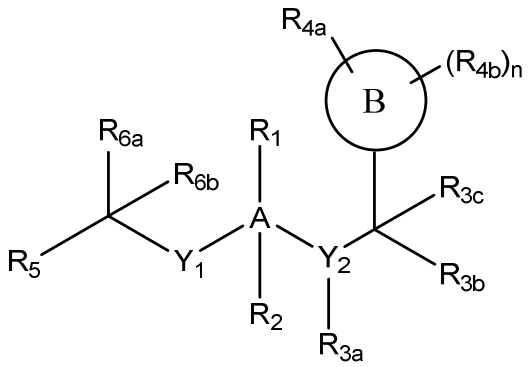
R_{20}, R_{21}, y R_{22} se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, -CN, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y heteroalicililo C_{2-6} sustituido o no sustituido, o R_{21} y R_{22} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6}; y

q es un número entero seleccionado entre 0 o 1;

R_{13} está ausente, o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, -CN, hidroxialquilo C_{1-4}, C_{1-6}, $-(CH_2-)_q-SO_2R_{20}$, $-(CH_2-)_q-NR_{21}SO_2R_{20}$ y alcoxi C_{1-6}, o R_{13} combinado con el átomo al que está unido, y un R_{5a} adyacente forma un cicloalquilo C_{3-5}, o heteroaliciclico C_{2-4}; En algunas realizaciones, R_{13} está ausente o es hidrógeno;

R_{6a} es hidrógeno, o combinado con R_{5a}, R_{6b} o R_{13} forman un sistema de anillo tal como un cicloalquilo C_{3-6} o heteroaliciclico C_{2-5}-; R_{6b} es hidrógeno o está ausente; por ejemplo, ambos R_{6a} y R_{6b} son hidrógeno. En dichas realizaciones, B puede ser fenilo o piridilo. Además, B puede ser fenilo con R_{4a} en la posición *para* o en la posición *meta*, o un heteroarilo de 6 miembros sustituido con R_{4a} en la posición *para* o en la posición *meta*, o un heteroarilo de 5 miembros sustituido con R_{4a} en la posición 2 o 3, en la que R_{4a} se selecciona entre un grupo distinto de hidrógeno.

De acuerdo con un aspecto divulgado en el presente documento, están los compuestos de Fórmula (X)



Fórmula (X)

o las sales, hidratos, solvatos, polimorfos, y estereoisómeros de los mismos, en la que:

Y_1 es NR u O;

Y_2 es N o C;

R es hidrógeno o alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido;

R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, halógeno, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino, amida, acilo, éster, O-carboxi, mercapto, alquiltio, ariltio, carbonilo, tisocarbonilo, C amido, N amido, S-sulfonamido, N sulfonamida, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-9} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroalicililo C_{2-9} sustituido o no sustituido;

R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, halógeno, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino, amida, acilo, éster, O-carboxi, mercapto, alquiltio, ariltio, carbonilo, tisocarbonilo, C amido, N amido, S-sulfonamido, N sulfonamida, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-9} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroalicililo C_{2-9} sustituido o no sustituido;

o R y R_2 se combinan para formar un anillo condensado;

o R_2 y R_{3a} se combinan para formar un anillo condensado;

R_{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido;

R_{3b} y R_{3c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo

sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido, $-(CR_8R_9)p-C(=O)OR_7$, y $-(CR_8R_9)p-C(=O)NR_8R_9$, o R_{3b} y R_{3c} se combinan para formar un grupo oxo o un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo C_{2-9} sustituido o no sustituido; o

R_{3b} y R_{4a} se combinan para formar un sistema de anillo; o

R_{3b} y R_{4b} se combinan para formar un sistema de anillo;

R_{4a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_{4b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido, $-C(=O)R_{10}$;

R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en $-(CR_8R_9)pOR_{12}$, $-(CR_8R_9)p-CR_{13}R_{14}R_{15}$, $-(CR_8R_9)p-C(=O)OR_7$, y $-(CR_8R_9)p-C(=O)NR_8R_9$;

n, y p son números enteros seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

R_{6a}, R_{6b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroalicililo C_{2-9} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido;

R_7, R_8, R_9, y R_{12}, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y heteroaliciclico C_{2-9} sustituido o no sustituido;

R_{10} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, y cicloalquilo C_{3-7};

R_{13} está ausente, o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8}

sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, y $-(CR_8R_9)p-C(=O)OR_7$, y $-(CR_8R_9)p-C(=O)NR_8R_9$;

R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heteroalicililo C_{2-9} sustituido o no sustituido; o

R_{14} y R_{15} se combinan para formar un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclico C_{2-9} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido;

A y B independientemente entre sí, son otro sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en arilo mono o bicíclico, heteroarilo mono o bicíclico, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, y heteroaliciclilo C_{2-9} mono o bicíclico.

En una realización relacionada, A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirrolilo, furilo, piranilo, tiopiranilo, tienilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, naftilo, indolilo, isoindolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, y oxazolilo. En otra realización relacionada, A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo,

pirimidinilo, y en la que R_1 se dispone en la posición 1 del anillo de 6 miembros, R_1 se dispone en la posición 4 del anillo de 6 miembros, Y_1 se dispone en la posición 3 del anillo de 6 miembros, Y_2 se dispone en la posición 5 del anillo de 6 miembros. En una realización relacionada, R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido, y alquenilo C_{2-4} sustituido o no sustituido; y R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido, -CN, -OH y $-NO_2$; o R y R_2 se combinan para formar un anillo condensado; en otra realización relacionada, B es un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, y arilo o heteroaliciclilo bicíclico, por ejemplo, anillos bicíclicos de 11 o 12 miembros, por ejemplo, benzacepina, benzazocinas, bencimidazol, bencimidazolina, benzodioxina, benzodioxol, benzofurano, benzoisotiazol, benzotiadiazina, benzotiadiazol, benzotiacepina, benzotiazina, benzotiazol, benzotiofeno, benzotriazol, benzoxadiazol, benzoxatiol, benzoxacepina, benzoxazina, benzoxazol, bencisoxazol, benzodioxol, cromano, cromeno, cumarina, ciclopentapiridina, ciclopentapirimidina, diazanaftaleno, dioxolopiridina, dioxolopirimidina, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzooxatina, furofurano, furopiridina, furopiridina, furopirimidina,

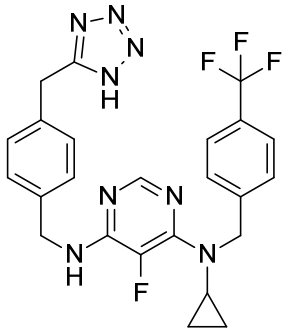
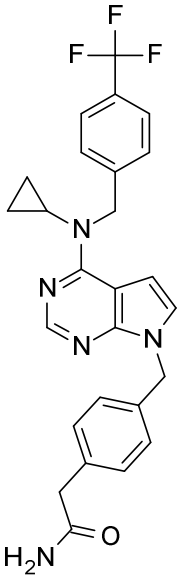
imidazopiridina, imidazopirimidinas, indano, indazol, indeno, indol, indolina, indolizinas, isobenzofurano, isocromenos, isoindol, isoindolina, isoquinolina, naftaleno, naftiridina, oxatiolopiridina, oxatiolopirimidina, oxazolopiridina, oxazolopirimidina, pteridina, purina, piranopiridina, piranopirimidina, pirazolodiacepinas, pirazolopiridina, pirazolopirimidina, piridobenzotiazina, piridodiazepeno, piridooxazina, piridopirazina, piridopirimidina, piridotiazina, pirimidooxazina, pirimidopirimidina, pirimidotiazina, pirrolizina, pirroloimidazol, pirrolopirazina, pirrolopiridina, pirrolopirimidina, quinazolina, quinolina, quinolona, quinolizidina, quinoxalina, tetralin, tiazolopiridina, tiazolopirimidina, tienodiacepina, tienopiridina, tienopirimidina, tiocromano, tiocromeno, tiopiranopiridina, tiopiranopirimidina, triazolopiridazina, triazolopiridina o triazolopirimidina.

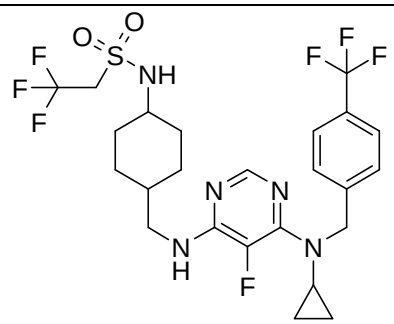
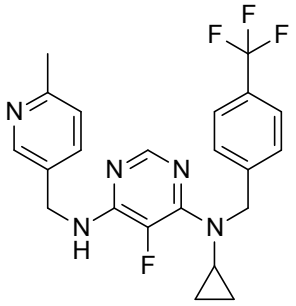
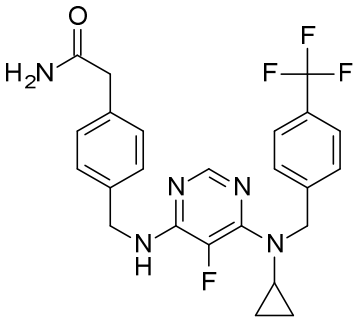
En algunas realizaciones cuando se especifica que halógeno como un sustituyente, el halógeno se selecciona entre flúor o cloro.

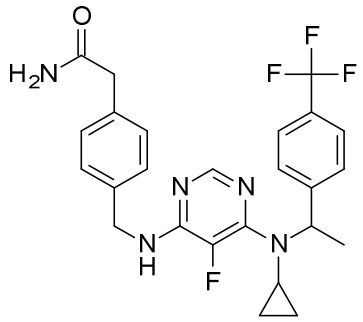
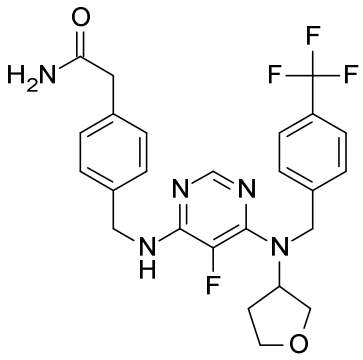
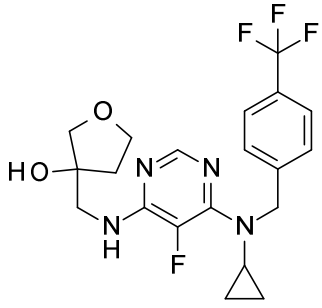
En la Tabla 1 siguiente se divulgan ejemplos específicos de compuestos.

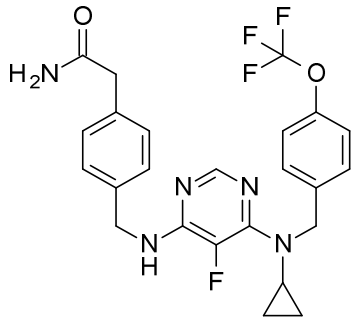
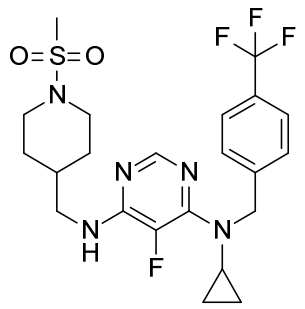
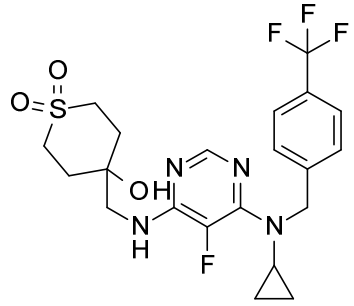
Tabla 1. Compuestos de ejemplo por estructura y nombre.

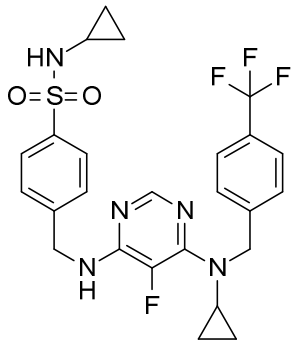
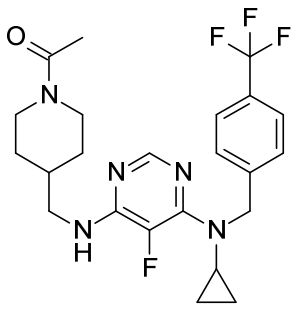
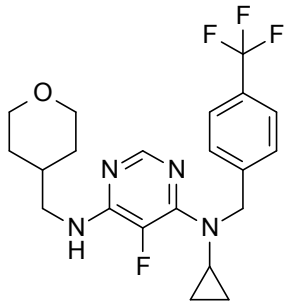
Ej. No.	**Estructura**	**Nombre**

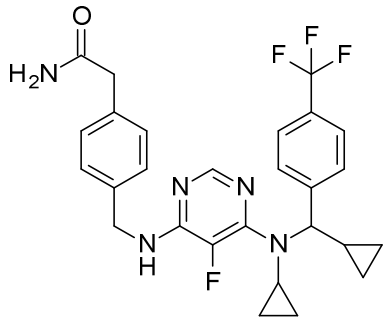
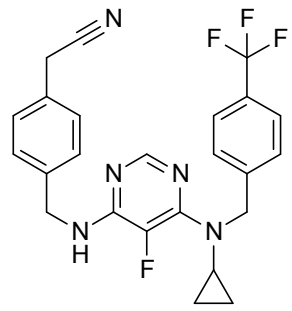
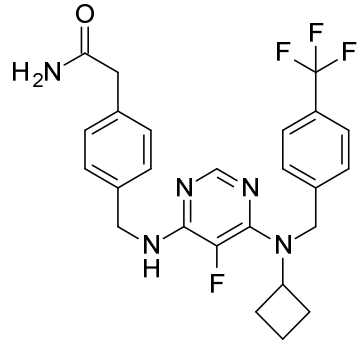
Ej. No.	Estructura	Nombre
T1		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-[[4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenil]metil]-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
I1		2-[4-[[4-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]metil]fenil]acetamida

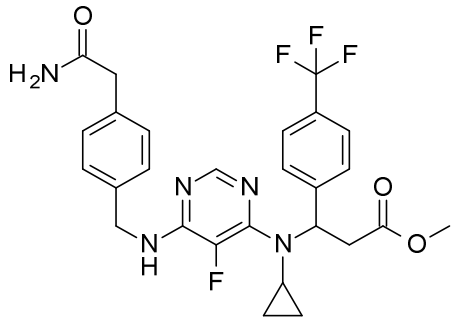
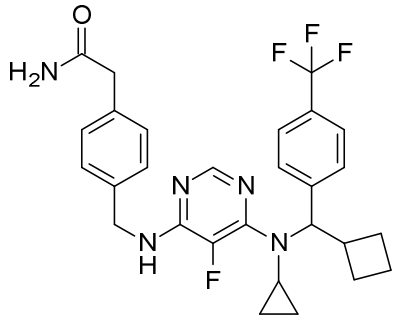
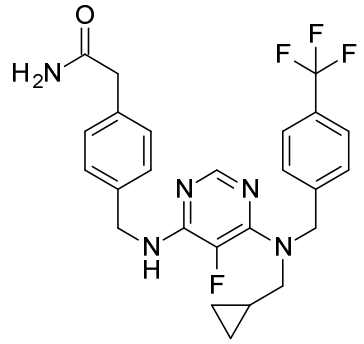
Ej. No.	Estructura	Nombre
x		N-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]ciclohexil]-2,2,2-trifluoro-etanosulfonamida
A1		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[(6-metil-3-piridil)metil]-N4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A2		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

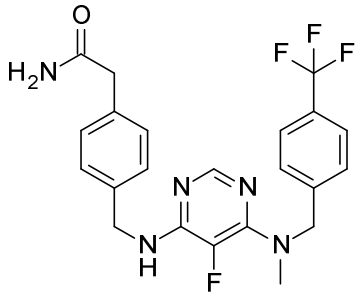
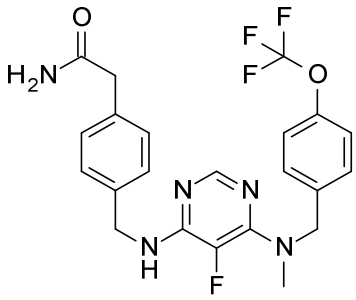
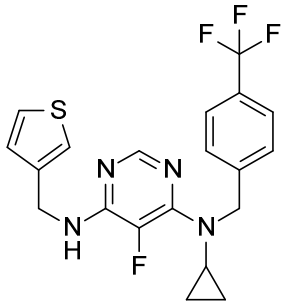
Ej. No.	Estructura	Nombre
A3		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A4		2-[4-[[[5-fluoro-6-[tetrahidrofuran-3-il-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A5		3-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]tetrahidrofuran-3-ol

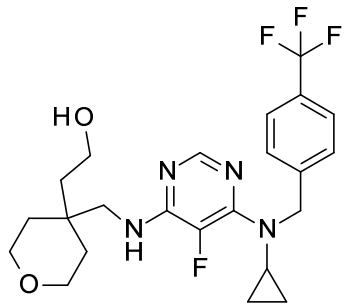
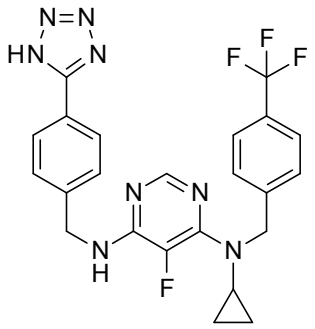
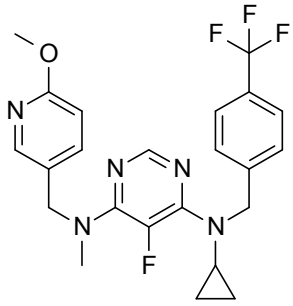
Ej. No.	Estructura	Nombre
A6		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A7		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[(1-metilsulfonil-4-piperidil)metil]-N4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A8		4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]-1,1-dioxo-tian-4-ol

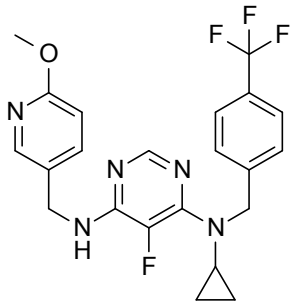
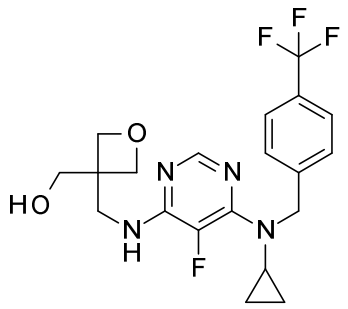
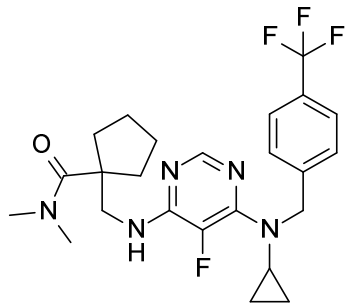
Ej. No.	Estructura	Nombre
A9		N-ciclopropil-4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]bencenosulfonamida
A11		1-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]-1-piperidil]etanona
A12		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-N4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina

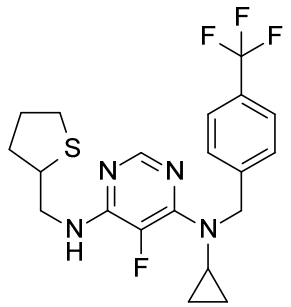
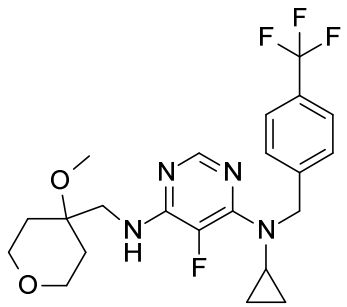
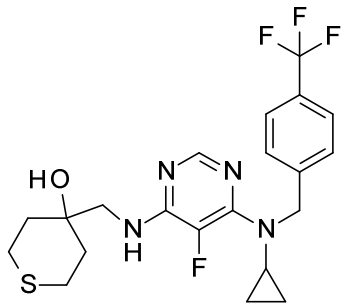
Ej. No.	Estructura	Nombre
A13		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[ciclopropil-[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A14		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetonitrilo
A15		2-[4-[[[6-[ciclobutil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

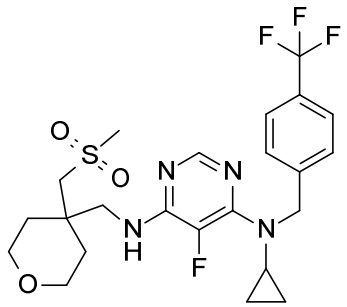
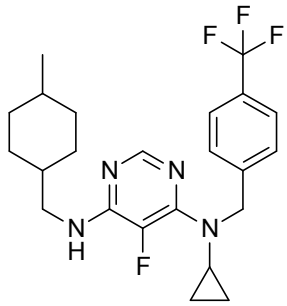
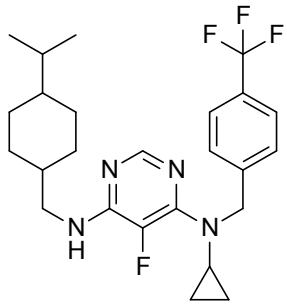
Ej. No.	Estructura	Nombre
A16		3-[[6-[[4-(2-amino-2-oxo-etil)fenil]metilamino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]-ciclopropil-amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo
A17		2-[4-[[[6-[[ciclobutil-[4-(trifluorometil)fenil]metil]-ciclopropil-amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A18		2-[4-[[[6-[ciclopropilmetil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

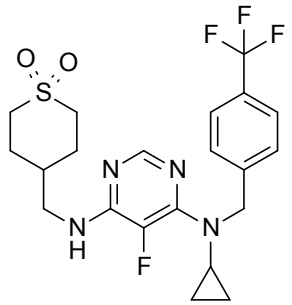
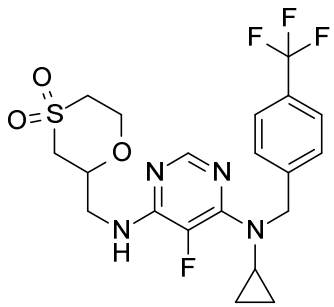
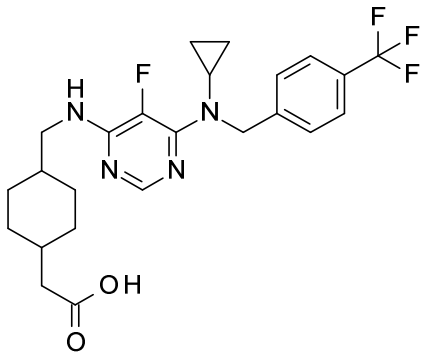
Ej. No.	Estructura	Nombre
A19		2-[4-[[[5-fluoro-6-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A20		2-[4-[[[5-fluoro-6-[metil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A21		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-(3-tienilmetil)-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina

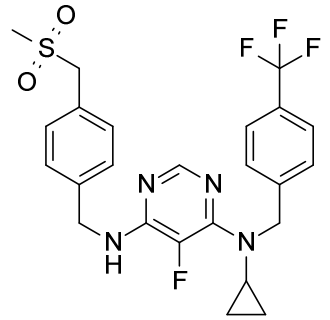
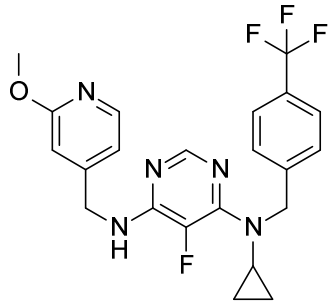
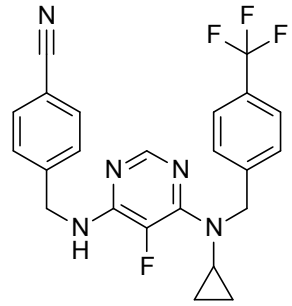
Ej. No.	Estructura	Nombre
A22		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]tetrahidropiran-4-il]etanol
A23		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-[[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]metil]-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A24		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-N4-metil-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina

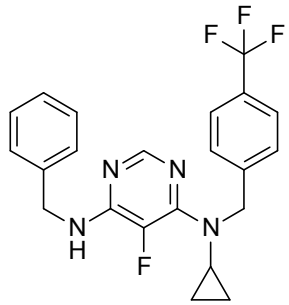
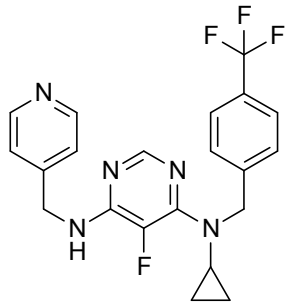
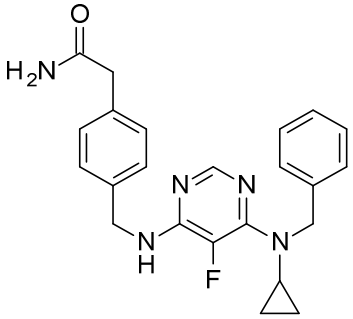
Ej. No.	Estructura	Nombre
A25		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A26		[3-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]oxetan-3-il]metanol
A27		1-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]-N,N-dimetil-ciclopentanecarboxamida

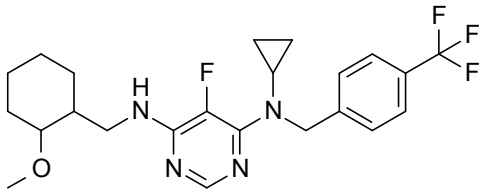
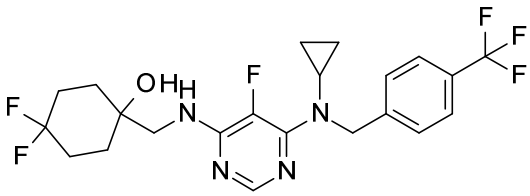
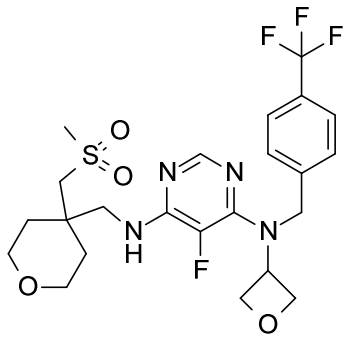
Ej. No.	Estructura	Nombre
A28		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-(tetrahidratiofen-2-ilmetil)-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A29		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-[(4-metoxitetrahidropiran-4-il)metil]-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A30		4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]tetrahidrotiopiran-4-ol

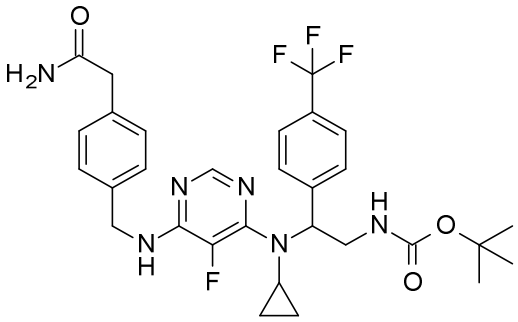
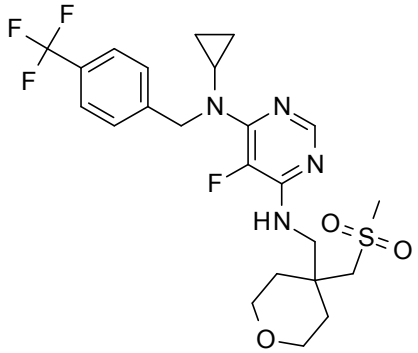
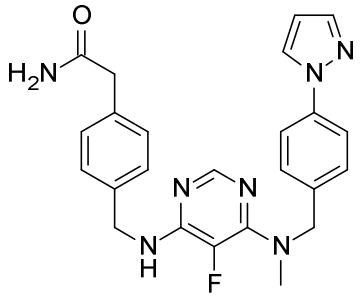
Ej. No.	Estructura	Nombre
A31		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-[[4-(metilsulfonilmetil)tetrahidropiran-4-il]metil]-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A32		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-[(4-metilciclohexil)metil]-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A33		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-[(4-isopropilciclohexil)metil]-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina

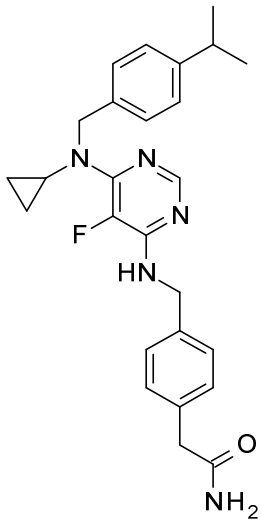
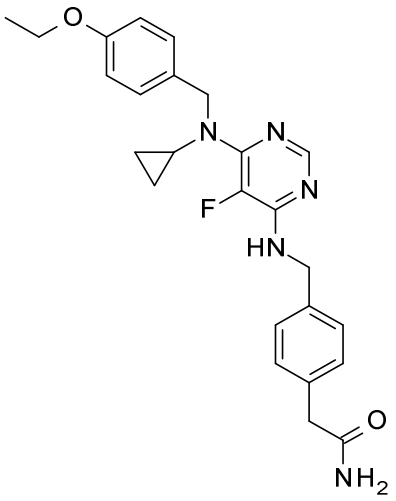
Ej. No.	Estructura	Nombre
A34		N6-ciclopropil-N4-[(1,1-dioxotian-4-il)metil]-5-fluoro-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A35		N6-ciclopropil-N4-[(4,4-dioxo-1,4-oxatian-2-il)metil]-5-fluoro-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A36		ácido 2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]ciclohexil]acético

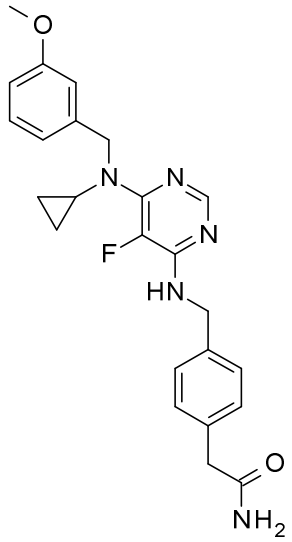
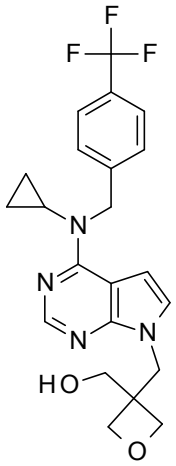
Ej. No.	Estructura	Nombre
A37		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[[4-(metilsulfonilmetil)fenil]metil]-N4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A38		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[(2-metoxi-4-piridil)metil]-N4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A39		4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]benzonitrilo

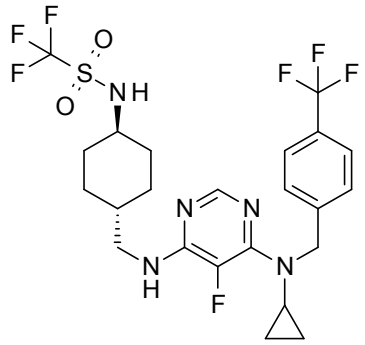
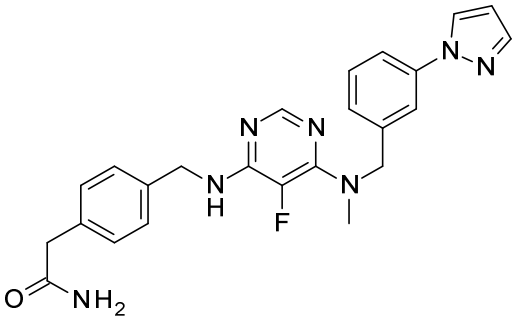
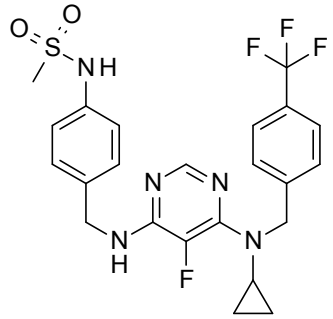
Ej. No.	Estructura	Nombre
A40		N6-bencil-N4-ciclopropil-5-fluoro-N4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A41		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-(4-pyridilmetil)-N4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A42		2-[4-[[[6-[bencil(ciclopropil)amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

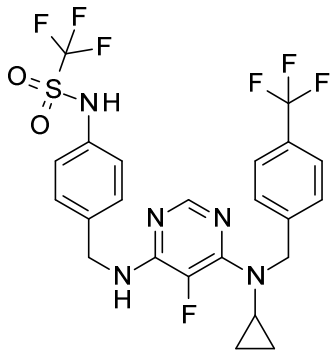
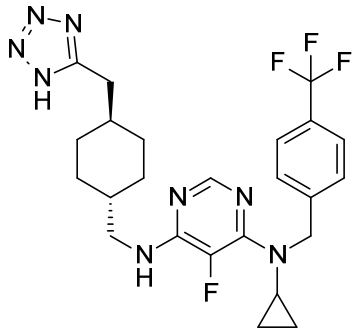
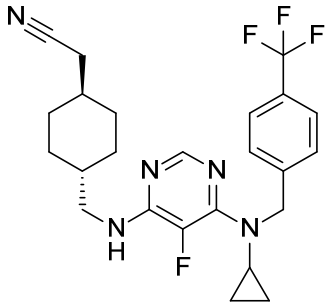
Ej. No.	Estructura	Nombre
A43		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[(2-metoxiciclohexil)metil]-N4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A44		1-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]-4,4-difluoro-ciclohexanol
A45		5-fluoro-N6-[[4-(metilsulfonilmetil)tetrahidropiran-4-il]metil]-N4-(oxetan-3-il)-N4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina

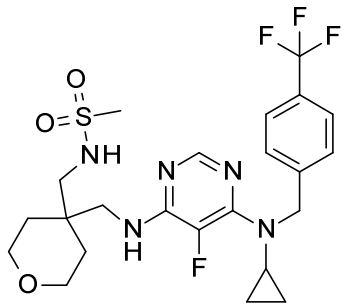
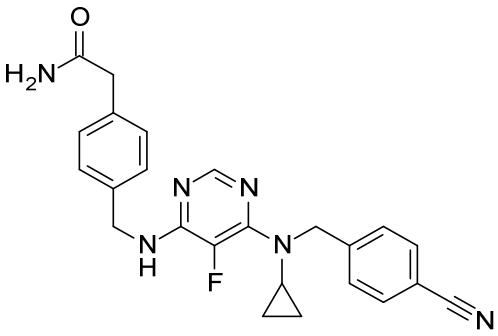
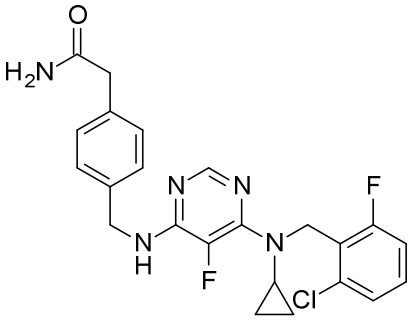
Ej. No.	Estructura	Nombre
A47		N-[2-[[6-[[4-(2-amino-2-oxo-etil)fenil]metilamino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]-ciclopropil-amino]-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]carbamato de terc-butilo
A49		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-[[4-(metilsulfonilmetil)tetrahidropiran-4-il]metil]-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A52		2-[4-[[[5-fluoro-6-[metil-[(4-pirazol-1-ilfenil)metil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

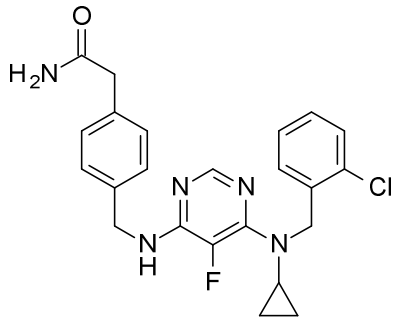
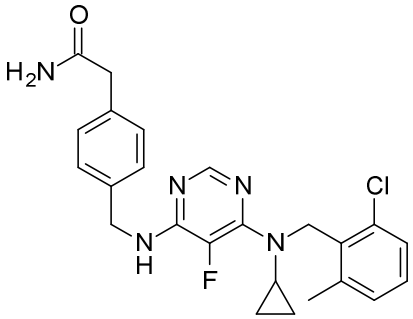
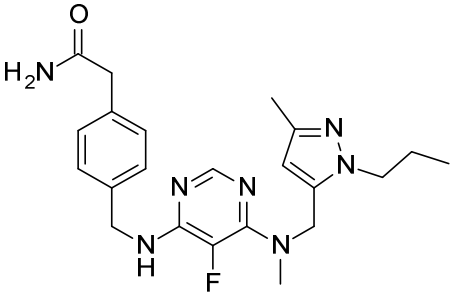
Ej. No.	Estructura	Nombre
A53		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[(4-isopropilfenil)metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A54		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[(4-etoxifenil)metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

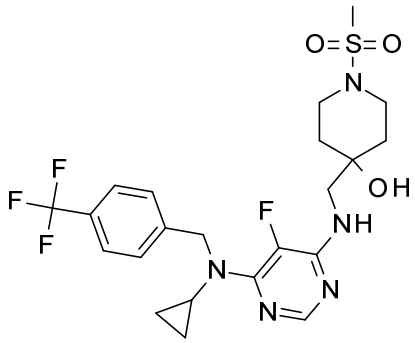
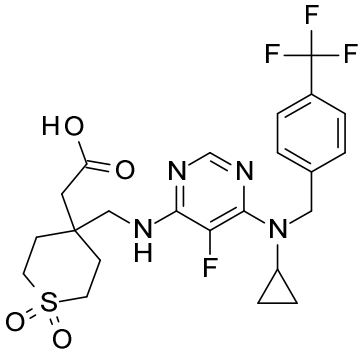
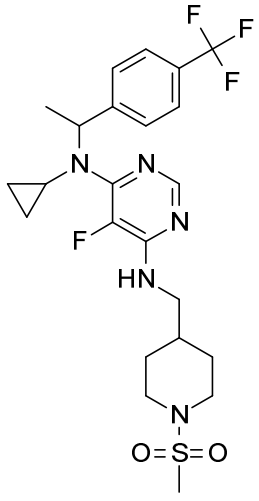
Ej. No.	Estructura	Nombre
A55		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[(3-metoxifenil)metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A56		[3-[[4-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]metil]oxetan-3-il]metanol

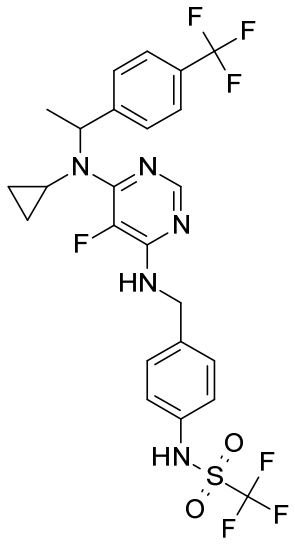
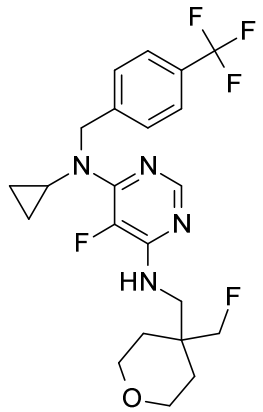
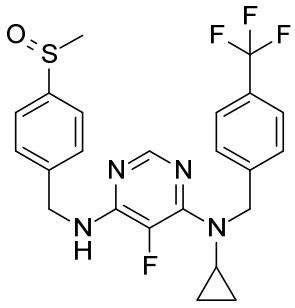
Ej. No.	Estructura	Nombre
A57		N-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]ciclohexil]-1,1,1-trifluoro-metanosulfonamida
A58		2-[4-[[[5-fluoro-6-[metil-[(3-pirazol-1-ilfenil)metil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A59		N-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]metanosulfonamida

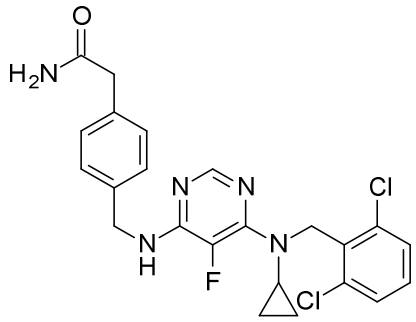
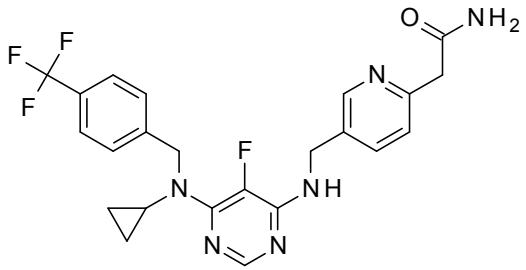
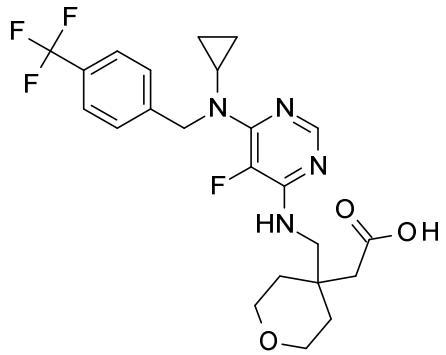
Ej. No.	Estructura	Nombre
A60		N-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]-1,1,1-trifluoro-metanosulfonamida
A61		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[[4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)ciclohexil]metil]-N4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A62		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]ciclohexil]acetonitrilo

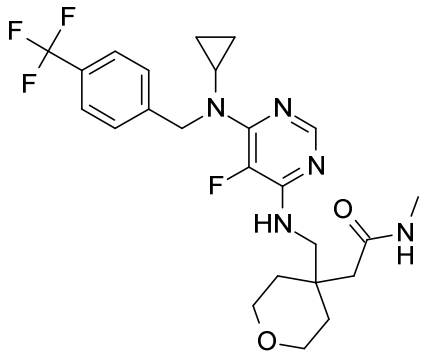
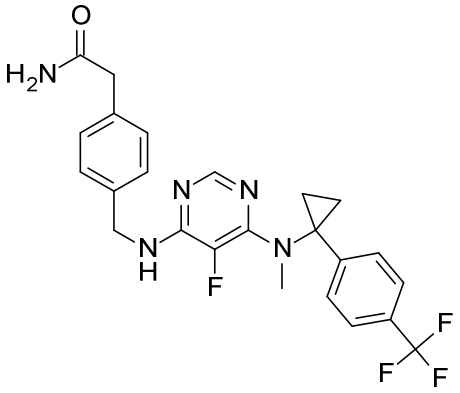
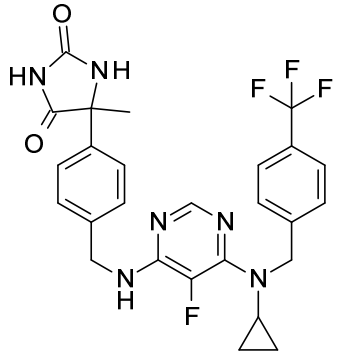
Ej. No.	Estructura	Nombre
A63		N-[[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]tetrahidropiran-4-il]metil]metanosulfonamida
A64		2-[4-[[[6-[(4-cianofenil)metil-ciclopropil-amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A65		2-[4-[[[6-[(2-cloro-6-fluoro-fenil)metil-ciclopropil-amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

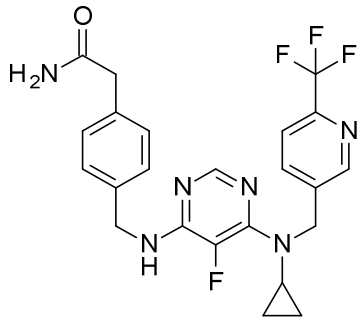
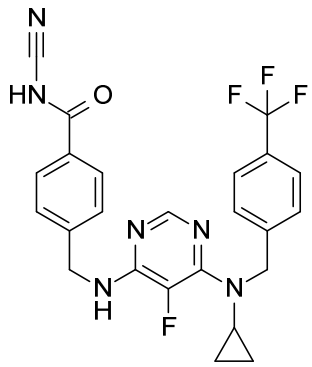
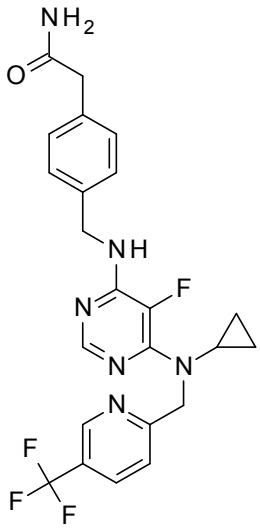
Ej. No.	Estructura	Nombre
A66		2-[4-[[[6-[(2-clorofenil)metil-ciclopropil-amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A67		2-[4-[[[6-[(2-cloro-6-metil-fenil)metil-ciclopropil-amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A68		2-[4-[[[5-fluoro-6-[metil-[(5-metil-2-propil-pirazol-3-il)metil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

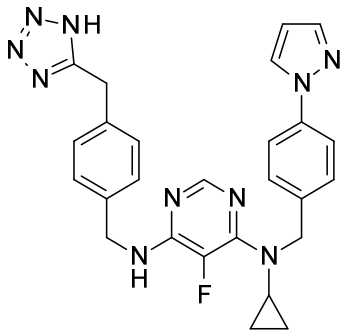
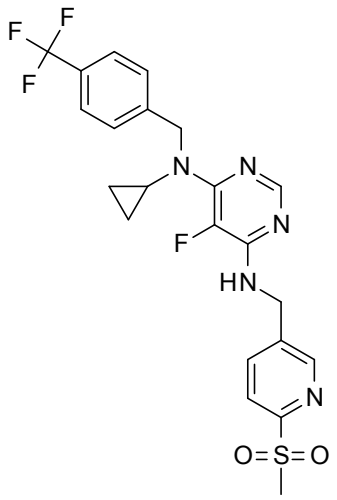
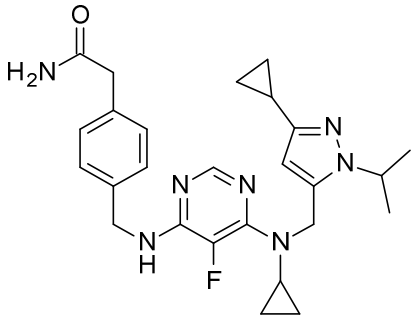
Ej. No.	Estructura	Nombre
A69		4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]-1-metilsulfonil-piperidin-4-ol
A72		ácido 2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]-1,1-dioxo-tian-4-il]acético
A73		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[(1-metilsulfonil-4-piperidil)metil]-N4-[1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]pirimidina-4,6-diamina

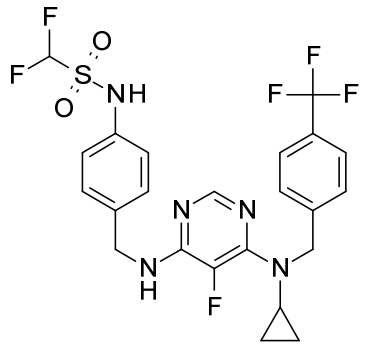
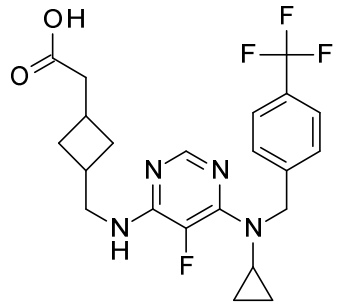
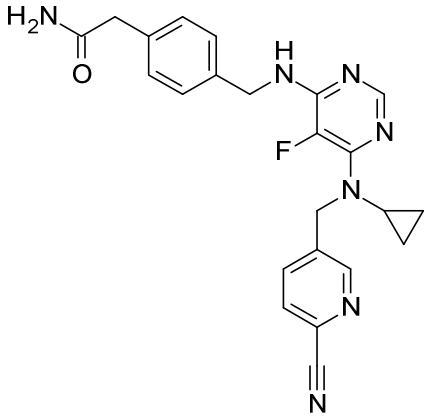
Ej. No.	Estructura	Nombre
A74		N-[4-[[[6-[ciclopropil-[1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]-1,1,1-trifluoro-metanosulfonamida
A75		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[[4-(fluorometil)tetrahidropiran-4-il]metil]-N4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A76		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[(4-metilsulfinylfenil)metil]-N4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina

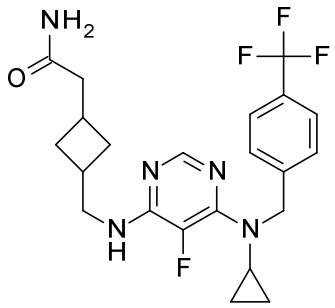
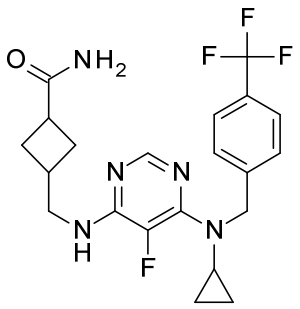
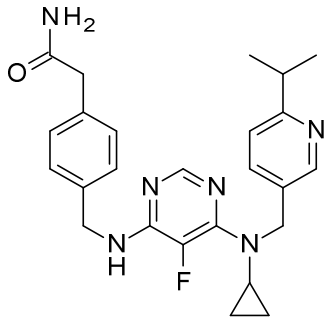
Ej. No.	Estructura	Nombre
A77		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[(2,6-diclorofenil)metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A78		2-[5-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]-2-piridil]acetamida
A79		ácido 2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]tetrahidropiran-4-il]acético

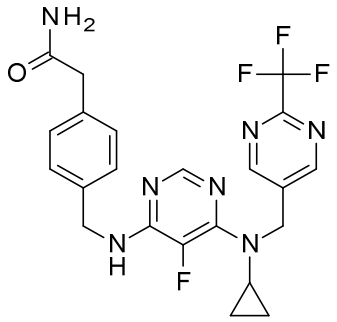
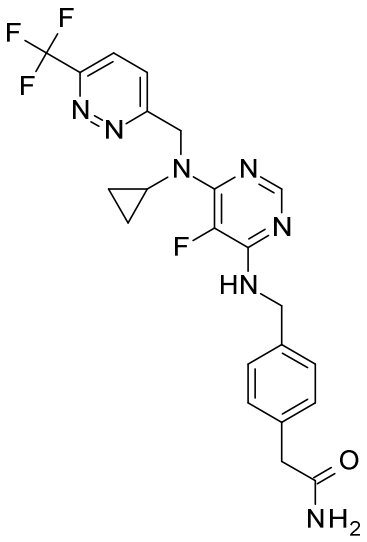
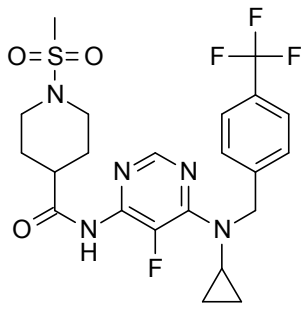
Ej. No.	Estructura	Nombre
A80		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]tetrahidropiran-4-il]-N-metil-acetamida
A81		2-[4-[[[5-fluoro-6-[metil-[1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A82		5-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]-5-metil-imidazolidine-2,4-diona

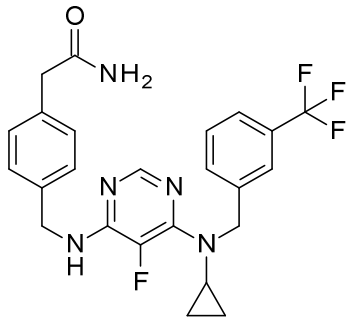
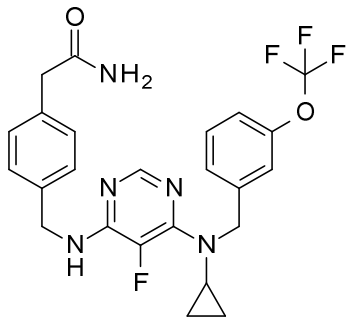
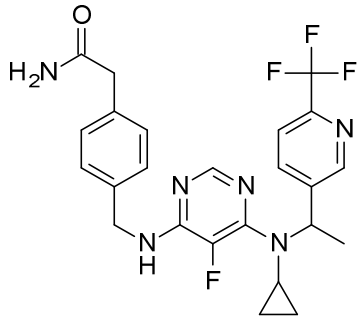
Ej. No.	Estructura	Nombre
A83		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A84		N-ciano-4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]benzamida
A85		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

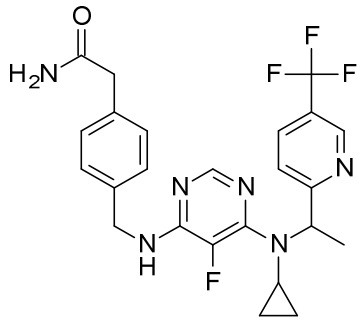
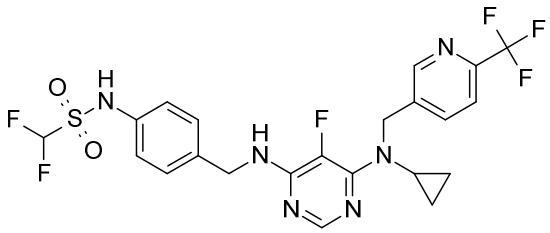
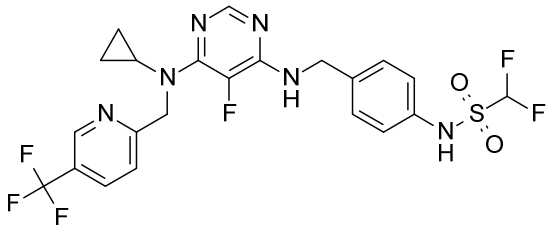
Ej. No.	Estructura	Nombre
A88		N4-ciclopropil-5-fluoro-N4-[(4-pirazol-1-ilfenil)metil]-N6-[[4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A89		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-[(6-metilsulfonil-3-piridil)metil]-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A90		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[(5-ciclopropil-2-isopropil-pirazol-3-il)metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

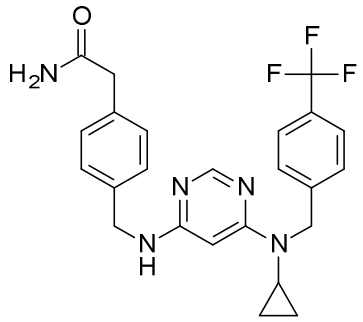
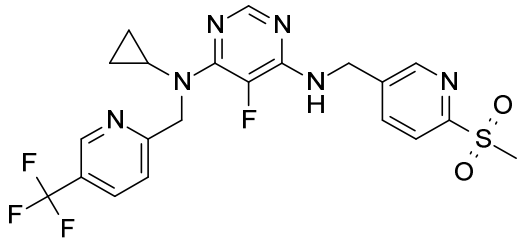
Ej. No.	Estructura	Nombre
A91		N-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]-1,1-difluoro-metanosulfonamida
A92		ácido 2-[3-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]ciclobutil]acético
A93		2-[4-[[[6-[(6-ciano-3-piridil)metil-ciclopropil-amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

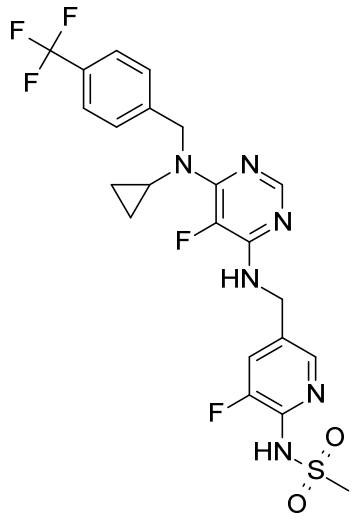
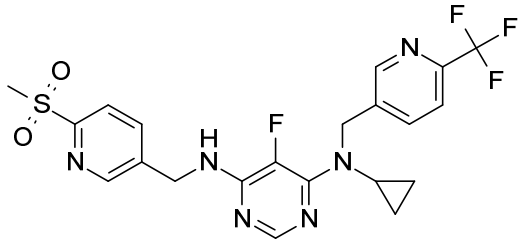
Ej. No.	Estructura	Nombre
A95		2-[3-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]ciclobutil]acetamida
A96		3-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]ciclobutanecarboxamida
A97		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[(6-isopropil-3-piridil)metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

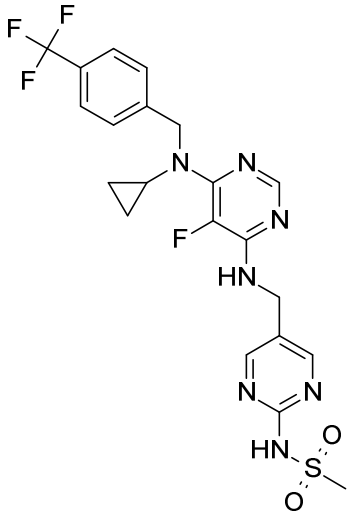
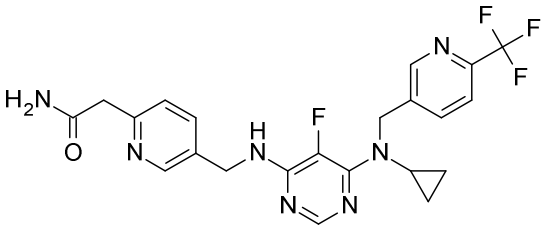
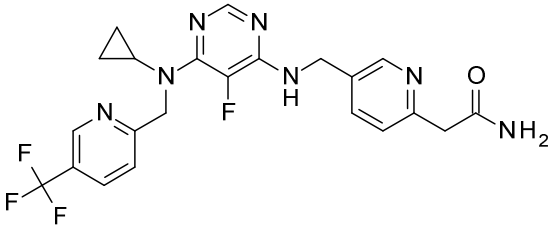
Ej. No.	Estructura	Nombre
A98		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A99		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[6-(trifluorometil)pyridazin-3-il]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A100		N-[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]-1-metilsulfonil-piperidina-4-carboxamida

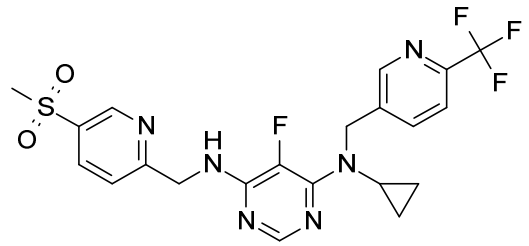
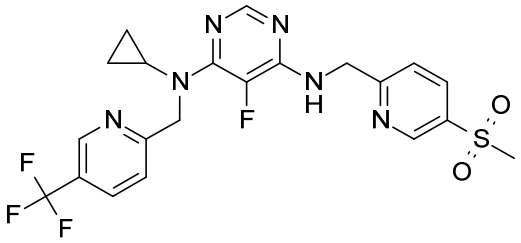
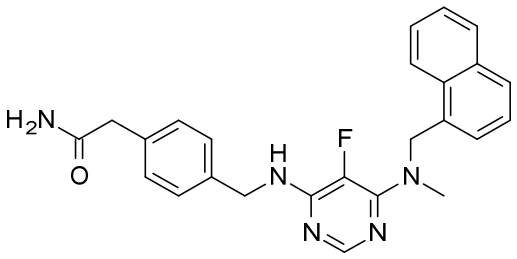
Ej. No.	Estructura	Nombre
A101		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A102		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A103		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[1-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

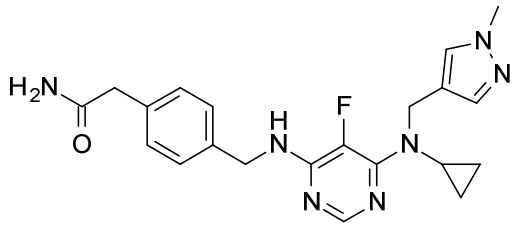
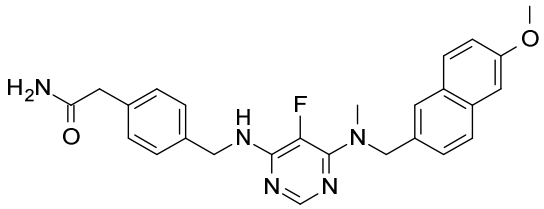
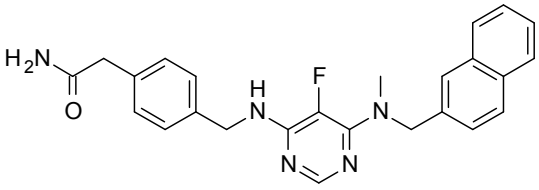
Ej. No.	Estructura	Nombre
A104		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[1-[5-(trifluorometil)-2-piridil]etil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A105		N-[4-[[[6-[ciclopropil-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]-1,1-difluoro-metanosulfonamida
A106		N-[4-[[[6-[ciclopropil-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]-1,1-difluoro-metanosulfonamida

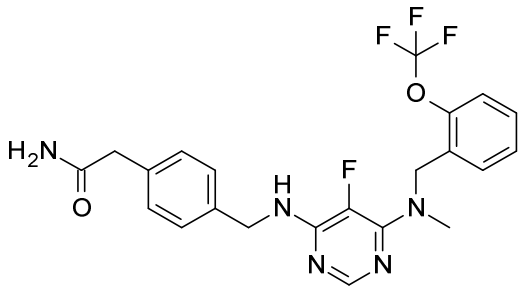
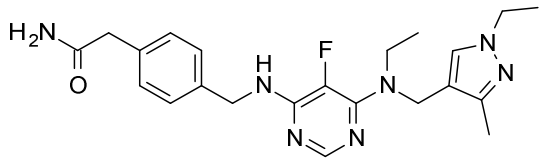
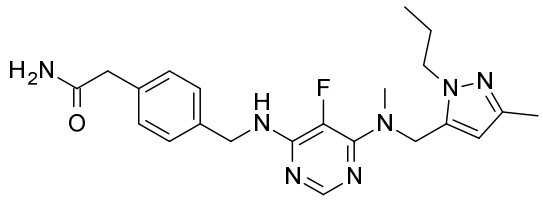
Ej. No.	Estructura	Nombre
A107		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A108		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[(6-metilsulfonil-3-piridil)metil]-N4-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]pirimidina-4,6-diamina

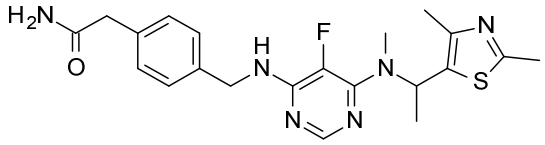
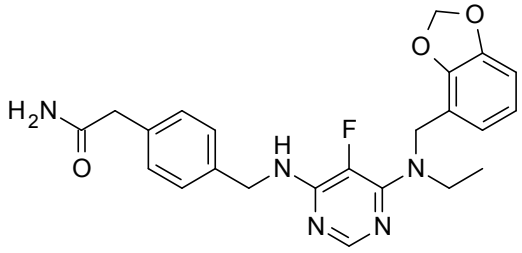
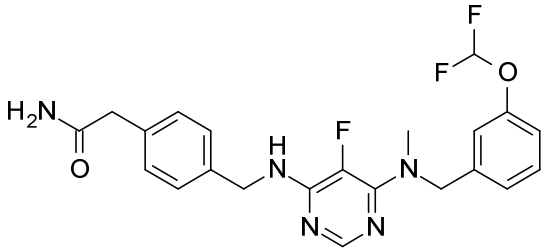
Ej. No.	Estructura	Nombre
A109		N-[5-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]-3-fluoro-2-piridil]metanosulfonamida
A110		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[(6-metilsulfonil-3-piridil)metil]-N4-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]pirimidina-4,6-diamina

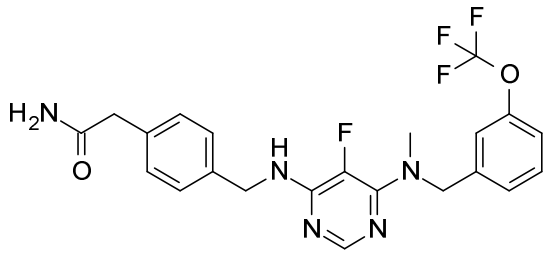
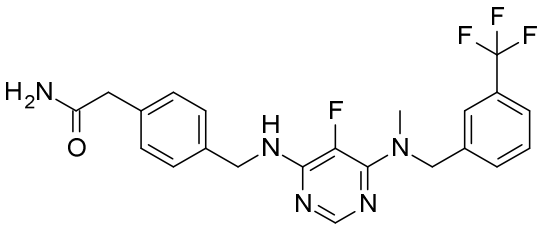
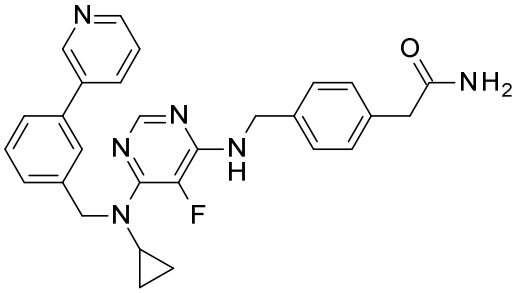
Ej. No.	Estructura	Nombre
A111		N-[5-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]pirimidin-2-il]metanosulfonamida
A112		2-[5-[[[6-[ciclopropil-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]-2-piridil]acetamida
A113		2-[5-[[[6-[ciclopropil-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]-2-piridil]acetamida

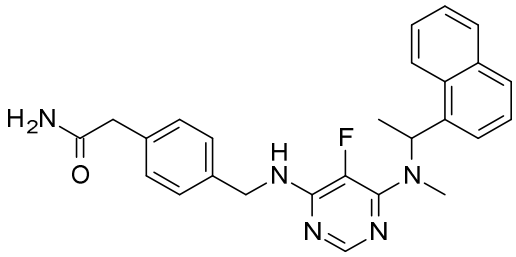
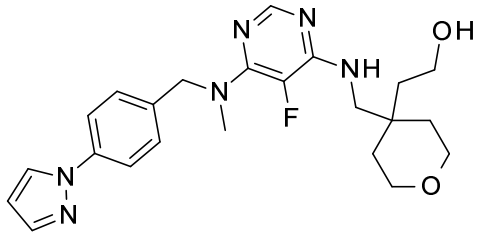
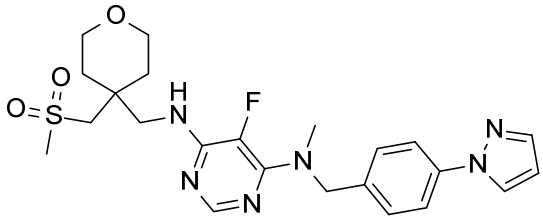
Ej. No.	Estructura	Nombre
A114		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[(5-metilsulfonil-2-piridil)metil]-N4-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A115		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[(5-metilsulfonil-2-piridil)metil]-N4-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A118		2-[4-[[[5-fluoro-6-[metil(1-naftilmetil)amino]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

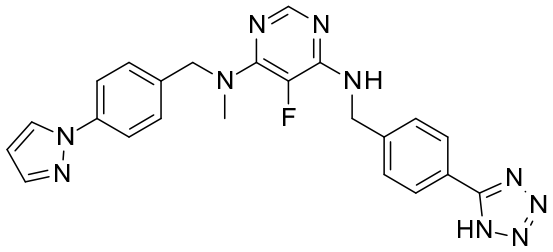
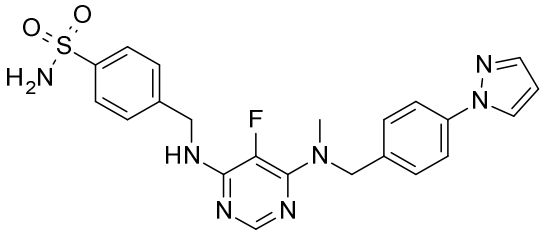
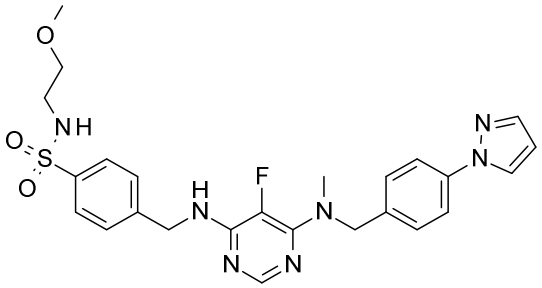
Ej. No.	Estructura	Nombre
A119		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[(1-metilpirazol-4-il)metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A120		2-[4-[[[5-fluoro-6-[(6-metoxi-2-naftil)metil-metil-amino]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A121		2-[4-[[[5-fluoro-6-[metil(2-naftilmetil)amino]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

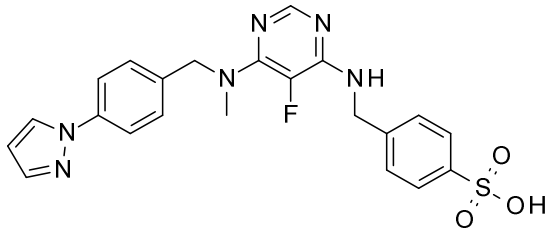
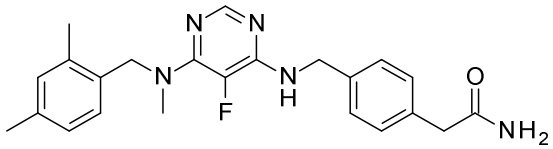
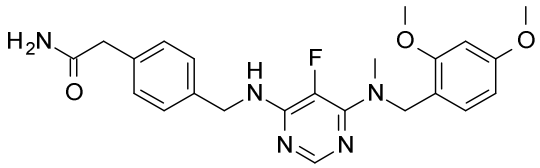
Ej. No.	Estructura	Nombre
A122		2-[4-[[[5-fluoro-6-[metil-[[2-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A123		2-[4-[[[6-[etil-[(1-etil-3-metil-pirazol-4-il)metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A124		2-[4-[[[5-fluoro-6-[metil-[(5-metil-2-propil-pirazol-3-il)metil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

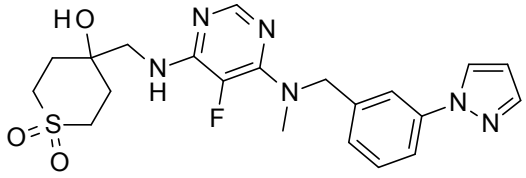
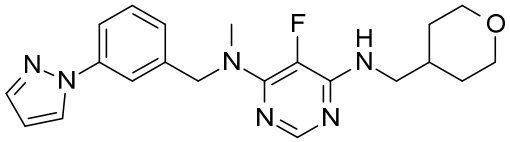
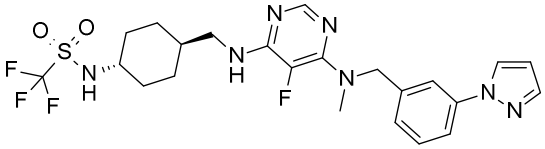
Ej. No.	Estructura	Nombre
A125		2-[4-[[[6-[1-(2,4-dimetilthiazol-5-il)etil-metil-amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A126		2-[4-[[[6-[1,3-benzodioxol-4-ilmetil(etil)amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A127		2-[4-[[[6-[[3-(difluorometoxi)fenil]metil-metil-amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

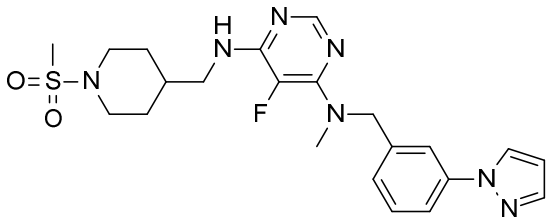
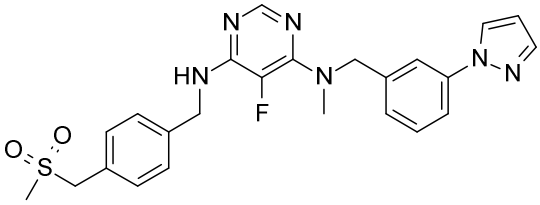
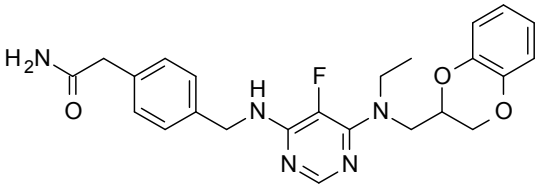
Ej. No.	Estructura	Nombre
A128		2-[4-[[[5-fluoro-6-[metil-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A129		2-[4-[[[5-fluoro-6-[metil-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A130		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[3-(3-piridil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

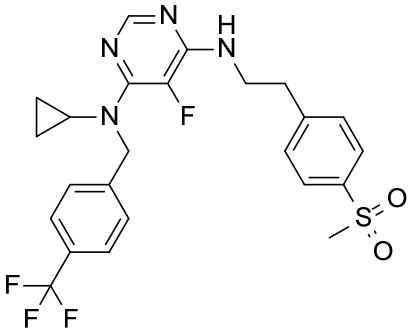
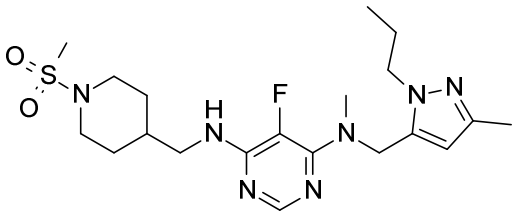
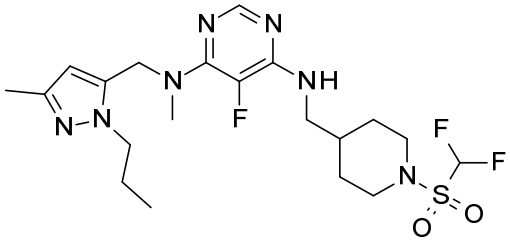
Ej. No.	Estructura	Nombre
A131		2-[4-[[[5-fluoro-6-[metil-[1-(1-naftil)etil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A132		2-[4-[[[5-fluoro-6-[metil-[(4-pirazol-1-ilfenil)metil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]tetrahidropiran-4-il]etanol
A133		5-fluoro-N6-metil-N4-[[4-(metilsulfonilmetil)tetrahidropiran-4-il]metil]-N6-[(4-pirazol-1-ilfenil)metil]pirimidina-4,6-diamina

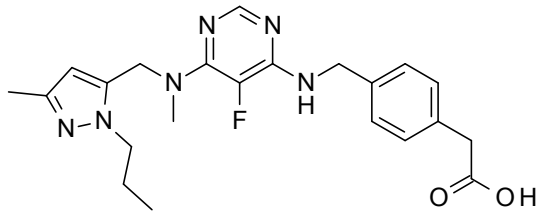
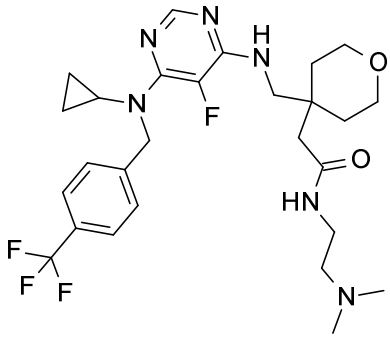
Ej. No.	Estructura	Nombre
A134		5-fluoro-N6-metil-N6-[(4-pirazol-1-ilfenil)metil]-N4-[[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A135		4-[[[5-fluoro-6-[metil-[(4-pirazol-1-ilfenil)metil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]bencenosulfonamida
A136		4-[[[5-fluoro-6-[metil-[(4-pirazol-1-ilfenil)metil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]-N-(2-metoxietil)bencenosulfonamida

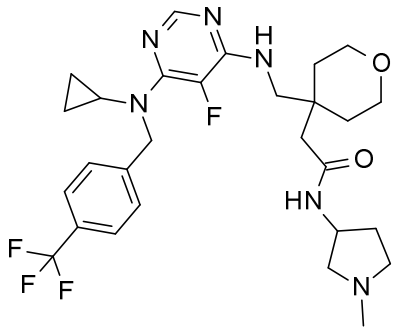
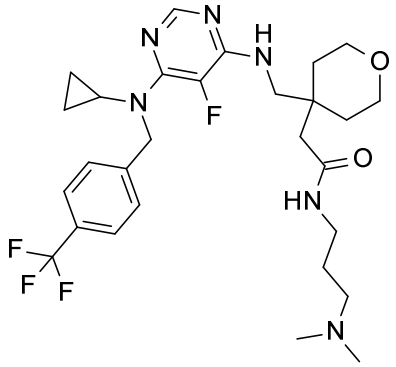
Ej. No.	Estructura	Nombre
A137		ácido 4-[[[5-fluoro-6-[metil-[(4-pirazol-1-ilfenil)metil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]bencenosulfónico
A138		2-[4-[[[6-[(2,4-dimetilfenil)metil-metil-amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A139		2-[4-[[[6-[(2,4-dimetoxifenil)metil-metil-amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

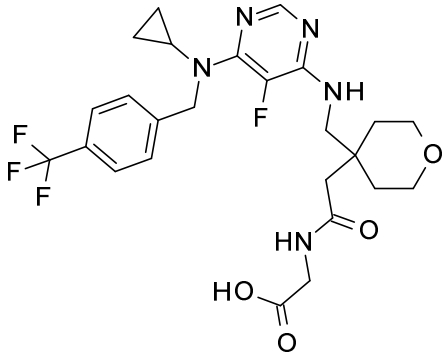
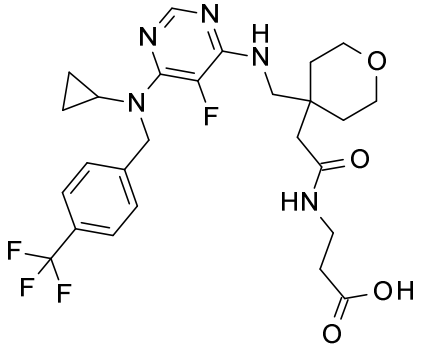
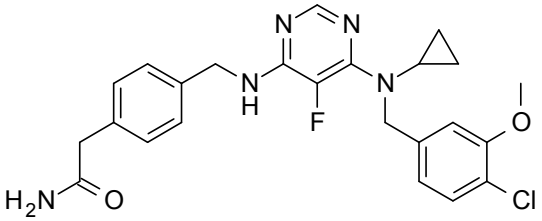
Ej. No.	Estructura	Nombre
A140		4-[[[5-fluoro-6-[metil-[(3-pirazol-1-ilfenil)metil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]-1,1-dioxo-tian-4-ol
A141		5-fluoro-N6-metil-N6-[(3-pirazol-1-ilfenil)metil]-N4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)pirimidina-4,6-diamina
A142		1,1,1-trifluoro-N-[4-[[[5-fluoro-6-[metil-[(3-pirazol-1-ilfenil)metil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]ciclohexil]metanosulfonamida

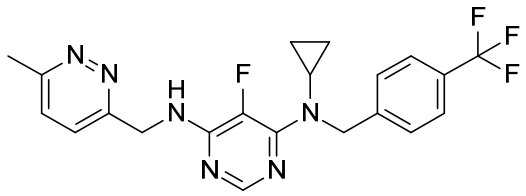
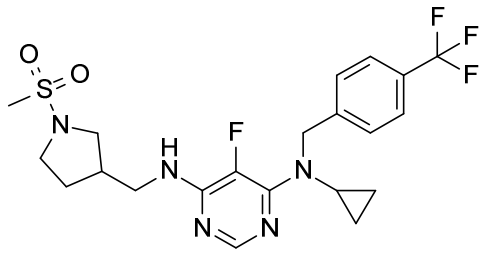
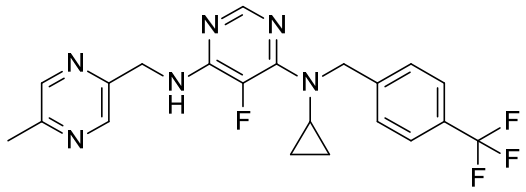
Ej. No.	Estructura	Nombre
A143		5-fluoro-N6-metil-N4-[(1-metilsulfonil-4-piperidil)metil]-N6-[(3-pirazol-1-ilfenil)metil]pirimidina-4,6-diamina
A144		5-fluoro-N6-metil-N4-[[4-(metilsulfonilmetil)fenil]metil]-N6-[(3-pirazol-1-ilfenil)metil]pirimidina-4,6-diamina
A145		2-[4-[[[6-[2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-3-ilmetil(etil)amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

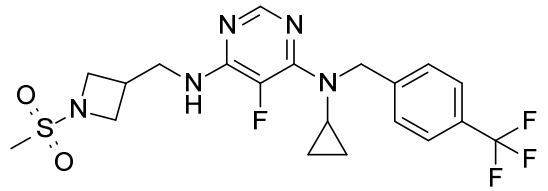
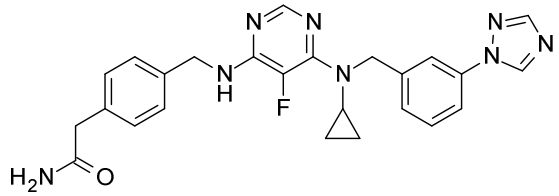
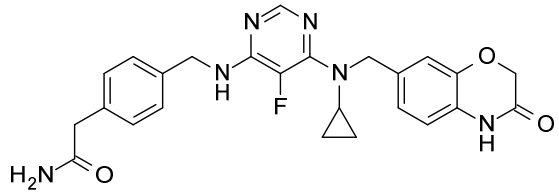
Ej. No.	Estructura	Nombre
A147		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[2-(4-metilsulfonilfenil)etil]-N4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A148		5-fluoro-N4-metil-N4-[(5-metil-2-propil-pirazol-3-il)metil]-N6-[(1-metilsulfonil-4-piperidil)metil]pirimidina-4,6-diamina
A149		N6-[[1-(difluorometilsulfonil)-4-piperidil]metil]-5-fluoro-N4-metil-N4-[(5-metil-2-propil-pirazol-3-il)metil]pirimidina-4,6-diamina

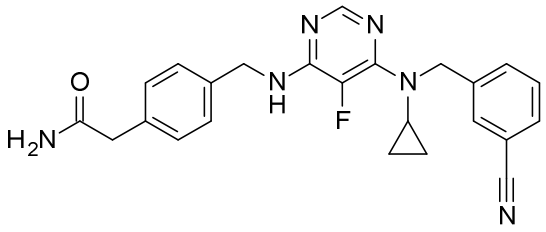
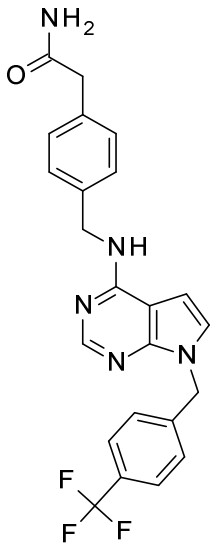
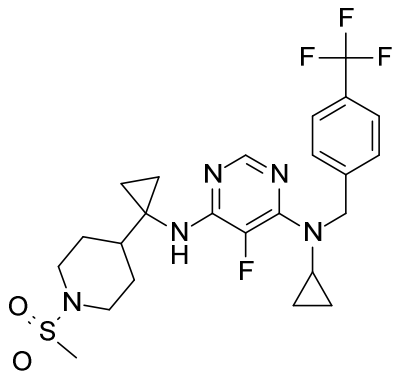
Ej. No.	Estructura	Nombre
A150		ácido 2-[4-[[[5-fluoro-6-[metil-[(5-metil-2-propil-pirazol-3-il)metil]amino]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acético
A151		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]tetrahidropiran-4-il]-N-(2-dimetilaminoetil)acetamida

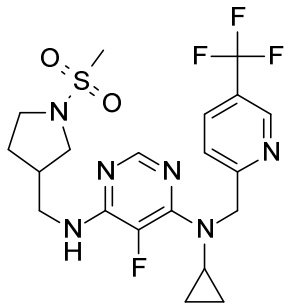
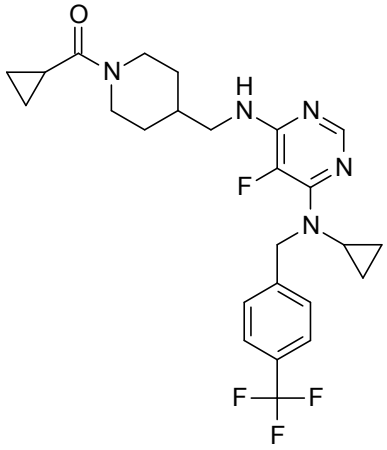
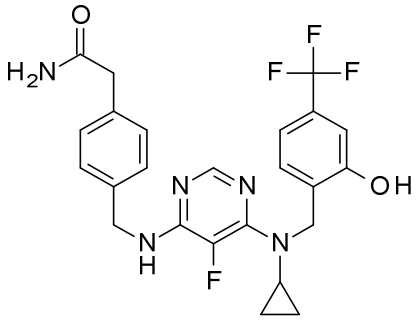
Ej. No.	Estructura	Nombre
A152		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]tetrahidropiran-4-il]-N-(1-metilpyrrolidin-3-il)acetamida
A153		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]tetrahidropiran-4-il]-N-[3-(dimetilamino)propil]acetamida

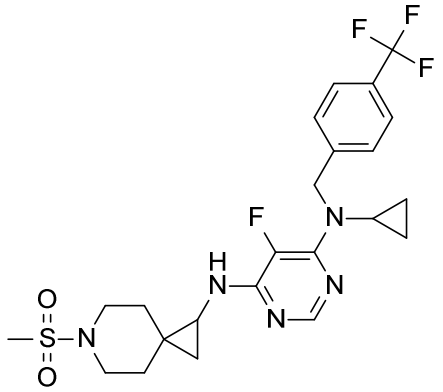
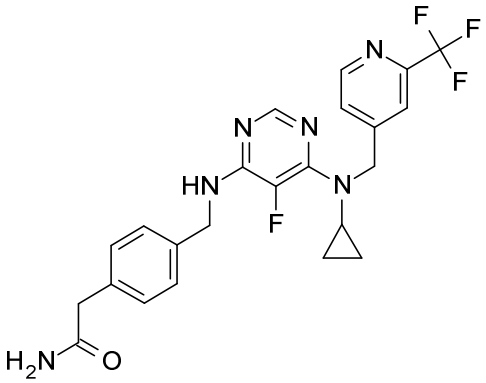
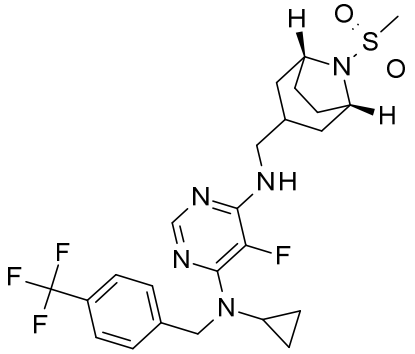
Ej. No.	Estructura	Nombre
A154		ácido 2-[[2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]tetrahidropiran-4-il]acetil]amino]acético
A155		ácido 3-[[2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]tetrahidropiran-4-il]acetil]amino]propanoico
A156		2-[4-[[[6-[(4-cloro-3-metoxi-fenil)metil-ciclopropil-amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

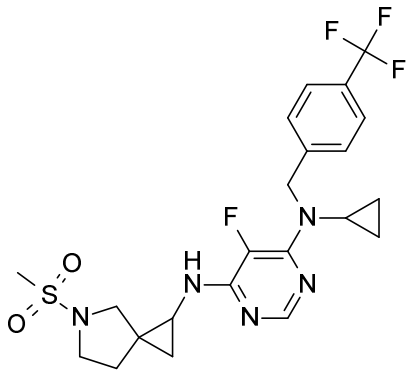
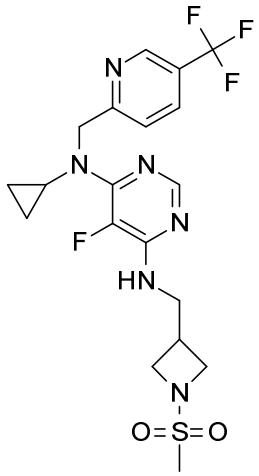
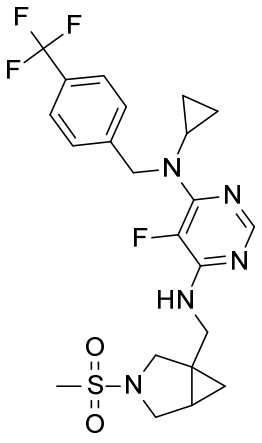
Ej. No.	Estructura	Nombre
A157		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[(6-metilpyridazin-3-il)metil]-N4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A158		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[(1-metilsulfonilpirrolidin-3-il)metil]-N4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A159		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-N4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina

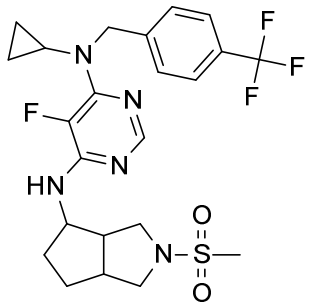
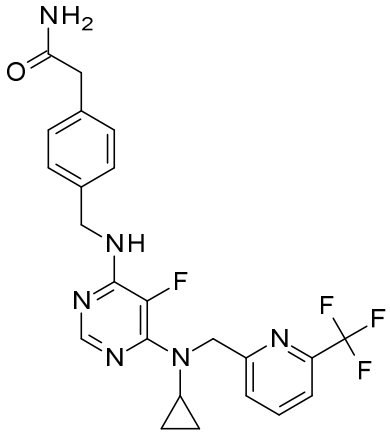
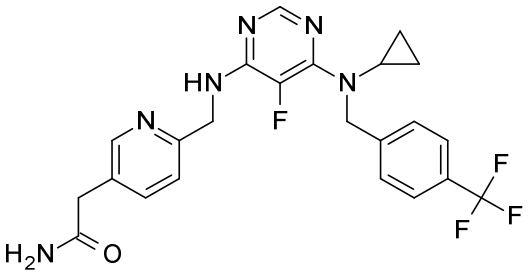
Ej. No.	Estructura	Nombre
A160		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[(1-metilsulfonilazetidin-3-il)metil]-N4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A161		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[3-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A162		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[(3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-7-il)metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

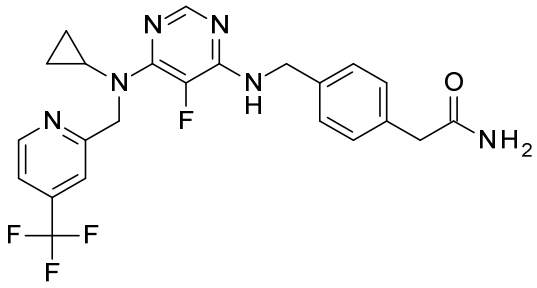
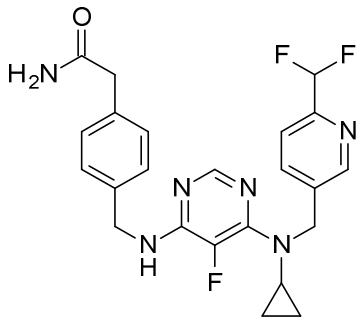
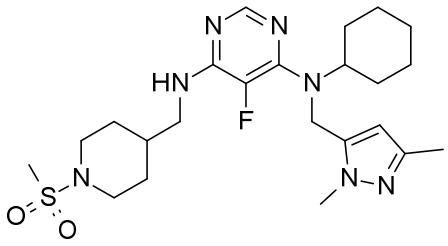
Ej. No.	Estructura	Nombre
A163		2-[4-[[[6-[(3-cianofenil)metil-ciclopropil-amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A164		2-[4-[[[7-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A165		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-[1-(1-metilsulfonil-4-piperidil)ciclopropil]-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina

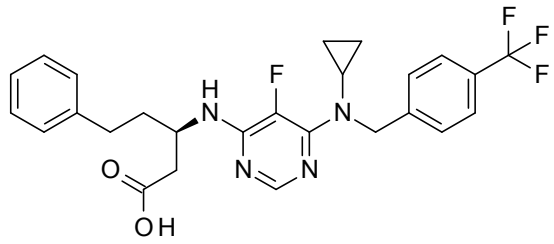
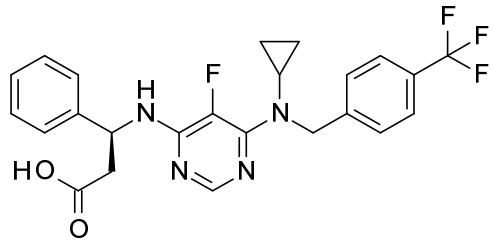
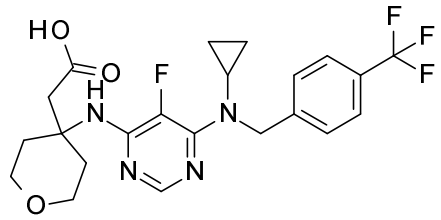
Ej. No.	Estructura	Nombre
A166		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-[(1-metilsulfonilpirrolidin-3-il)metil]-N6-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A167		ciclopropil-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]-1-piperidil]metanona
A168		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida

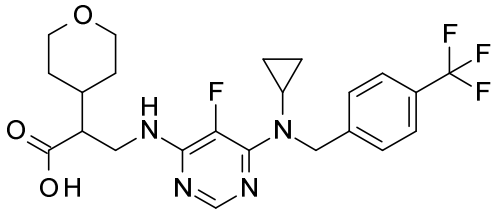
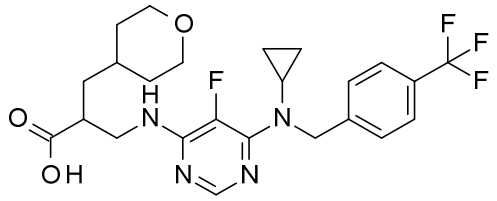
Ej. No.	Estructura	Nombre
A169		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-(6-metilsulfonil-6-azaspiro[2.5]octan-2-il)-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A170		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[2-(trifluorometil)-4-piridil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A171		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-[[(1S,5R)-8-metilsulfonil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]metil]-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina

Ej. No.	Estructura	Nombre
A172		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-(6-metilsulfonil-6-azaspiro[2.4]heptan-2-il)-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A173		N4-ciclopropil-5-fluoro-N6-[(1-metilsulfonilazetidin-3-il)metil]-N4-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A174		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-[(3-metilsulfonil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-5-il)metil]-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina

Ej. No.	Estructura	Nombre
A175		N6-ciclopropil-5-fluoro-N4-(2-metilsulfonil-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-il)-N6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina
A176		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[6-(trifluorometil)-2-piridil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A177		2-[6-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]-3-piridil]acetamida

Ej. No.	Estructura	Nombre
A178		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)-2-piridil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A179		2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[6-(difluorometil)-3-piridil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]acetamida
A180		N6-ciclohexil-N6-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-fluoro-N4-[(1-metilsulfonil-4-piperidil)metil]pirimidina-4,6-diamina

Ej. No.	Estructura	Nombre
A181		ácido (3R)-3-[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-5-fenil-pentanoico
A182		ácido (3S)-3-[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoico
A183		ácido 2-[4-[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]tetrahidropiran-4-il]acético

Ej. No.	Estructura	Nombre
A184		ácido 3-[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-2-tetrahidropiran-4-il-propanoico
A185		ácido 2-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-propanoico

En un aspecto relacionado, se proporciona un profármaco de un compuesto de Fórmula (I) tal como se describe en el presente documento.

Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende agentes tensioactivos fisiológicamente aceptables, transportadores, diluyentes, excipientes, agentes suavizantes, agentes de

suspensión, sustancias formadoras de película, y asistentes de revestimiento, o una de sus combinaciones; y un compuesto de Fórmula (I) como se divulga en el presente documento. El compuesto de Fórmula (I) incluido en la composición farmacéutica también puede ser cualquier compuesto de las realizaciones preferidas anteriormente descritas. En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende agentes tensioactivos fisiológicamente aceptables, transportadores, diluyentes, excipientes, agentes suavizantes, agentes de suspensión, sustancias formadoras de película, y asistentes de revestimiento, o una de sus combinaciones; y un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (IIa), (IIb), (IIc), o (IId) como se divulga en el presente documento. Los transportadores o diluyentes, así como otros aditivos a combinar con un compuesto de Fórmula (I) tal como se divulgan en el presente documento, para proporcionar una composición farmacéutica, para uso terapéutico, son bien conocidos en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), que se incorpora en este documento por referencia en su totalidad. Conservantes, estabilizantes, tintes, edulcorantes, fragancias, agentes aromatizantes, agentes enmascarantes del sabor, y similares se pueden proporcionar en la composición farmacéutica. Por ejemplo, se pueden

añadir como conservantes benzoato de sodio y los ésteres del ácido ascórbico y del ácido p-hidroxibenzoico. Además, se pueden añadir antioxidantes y agentes de suspensión. En varias realizaciones, alcoholes, ésteres, alcoholes alifáticos sulfatados, y similares se pueden usar como agentes tensioactivos; sacarosa, glucosa, lactosa, almidón, celulosa cristalizada, manitol, silicato ligero anhidro. aluminato de magnesio, metasilicato aluminato de magnesio, silicato de aluminio sintético, carbonato de calcio, carbonato ácido de sodio, hidrógeno fosfato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, y similares se pueden usar como excipientes; estearato de magnesio, talco, aceite endurecido y similares se pueden usar como agentes suavizantes; aceite de coco, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, soja se pueden usar como agentes de suspensión o lubricantes; acetato-ftalato de celulosa como derivado de un hidrato de carbono tal como celulosa o azúcar, o copolímero de metilacetato-metacrilato como derivado de polivinilo se pueden usar como agentes de suspensión; y los plastificantes como los ésteres ftalatos y similares se pueden usar como agentes de suspensión.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto divulgado en el presente documento con otros componentes químicos, tales como diluyentes o transportadores. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo.

Existen en la técnica múltiples formas para administrar un compuesto, entre las que se incluyen, aunque no de forma limitativa, oral, inyección, aerosol, parenteral, y administración tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Análogamente, las composiciones farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos con bases inorgánicas u orgánicas, como amoniaco, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, y similares.

El término "transportador" define un compuesto químico que facilita la incorporación del compuesto a células o tejidos. Por ejemplo el dimetil sulfóxido (DMSO) es un transportador normalmente utilizado que facilita la absorción de muchos compuestos en las células o tejidos de un organismo.

El término "diluyente" define compuestos químicos disueltos en agua que disolverán el compuesto de interés, así como estabilizan la forma biológicamente activa del compuesto. Las sales disueltas en soluciones tamponadas se utilizan como diluyentes en la técnica. Una solución tamponada habitualmente utilizada en el suero salino

tamponado con fosfato ya que imita las condiciones salinas de la sangre humana. Como las sales tampón pueden controlar el pH de una solución a bajas concentraciones, un diluyente tamponado raramente modifica la actividad biológica de un compuesto.

La expresión "fisiológicamente aceptable" define un transportador o diluyente que no impide la actividad biológica y las propiedades del compuesto.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administra a un paciente humano *per se*, o en forma de composiciones farmacéuticas donde se mezclan con otros ingredientes activos, como en un tratamiento combinado, o con transportador(es) o excipiente(s) adecuados. Las técnicas de formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud se pueden encontrar en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª Edición, 1990.

Las vías de administración adecuadas pueden, por ejemplo, incluir la administración oral, rectal, transmucosal, tópica, o intestinal; administración parenteral, incluida la inyección intramuscular, subcutánea, intravenosa, intramedular, así como la inyección intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intranasal, o intraocular. Los compuestos también se pueden administran en formas farmacéuticas de

liberación sostenida o controlada, incluidas inyecciones de depósito, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (incluido electrotransporte), y similares, para una administración prolongada y/o temporalizada, o pulsada intervalos determinados.

La composición farmacéutica se puede fabricar de una forma conocida por sí misma, por ejemplo, por medio de mezclado convencional, procedimientos de disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsionantes, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Las composiciones farmacéuticas para el uso que se describe en el presente documento se pueden formular de una manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada es dependiente de la ruta de administración escogida. Cualquiera de las bien conocidas técnicas, transportadores, y excipientes se puede considerar adecuada y comprendida en la técnica; por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, anteriormente.

Los inyectables se pueden preparar en las formas convencionales, bien como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en un líquido antes de la inyección, o como

emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, manitol, lactosa, lecitina, albúmina, glutamato de sodio, clorhidrato de cisteína, y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables pueden contener pequeñas cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes tamponadores del pH, y similares. Los tampones fisiológicamente compatibles incluyen, pero no de forma limitativa, solución de Hank, solución de Ringer, o suero salino tamponado. Si se desea, se pueden usar preparaciones que potencian la absorción (por ejemplo, liposomas).

Para la administración transmucosal, se pueden usar en la formulación penetrantes adecuados para la barrera a permear.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua, incluye soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble. De forma adicional , se pueden preparar suspensiones de los principios activos como suspensiones oleosas para inyección adecuadas. Los disolventes o vehículos lipofílicos incluyen ácidos grados tales como aceite de sésamo, u otros aceites orgánicos tal como soja, pomelo o almendra, o ésteres de ácido graso sintéticos, como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para

inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulsa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede incluir estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes multidosis, con conservante añadido. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede ser en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos, antes del uso.

Para administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los principios activos con transportadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos transportadores permiten que los compuestos divulgados en el presente documento se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener combinando los principios activos con un excipiente sólido, moliendo

opcionalmente una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, tras añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grajeas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sódico, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo como el alginato de sodio. Los núcleos de gragea reciben revestimientos adecuados. Con este fin, se pueden usar soluciones de azúcares concentrados, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de lacas, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos comestibles a los revestimientos de comprimidos o grageas para la identificación del producto o para caracterizar las diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo . Con este fin, se pueden usar soluciones de azúcares concentrados, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, gel carbopol,

polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de lacas, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos comestibles a los revestimientos de comprimidos o grageas para la identificación del producto o para caracterizar las diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo .

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas a presión preparadas de gelatina, así como cápsulas blandas, cápsulas selladas blandas hechas con gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas a presión pueden contener los principios activos en premezcla con la carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidón, y/o lubricantes, como el talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los principios activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral pueden estar en dosis adecuadas para dicha administración.

Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de forma convencional.

Para la administración mediante inhalación, los compuestos para el uso descrito en el presente documento pueden administrarse de manera conveniente en la forma de

una presentación para pulverización en aerosol a partir de envases o nebulizadores nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado se puede determinar la unidad de dosificación proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para usar en un inhalador o insulfador se pueden formular conteniendo una mezcla del polvo del compuesto una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Se divulgan además en el presente documento varias formulaciones farmacéuticas bien conocidas en la técnica farmacéutica para usos que incluyen administración intraocular, intranasal, e intraauricular. Los penetrantes adecuados para estos usos generalmente son conocidos en la materia. Las composiciones oftálmicas tópicas se pueden formular en solución en agua tamponada a un pH de 5,0 a 8,0. Otros ingredientes que pueden ser deseables para su uso en las preparaciones oftálmicas incluyen conservantes (como el cloruro de benzalconio, complejo de oxicloro estabilizado, que se vende como Purite™, o dióxido de cloro estabilizado), codisolventes (como el polisorbato 20, 60 y 80, Pluronic® F-68, F-84 y P-103, ciclodextrina, o Solutol) y agentes de aumento de viscosidad (como el poli(alcohol vinílico), polivinil pirrolidona, metilcelulosa,

hidroxipropil metil celulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, o hidroxipropilcelulosa). Los compuestos divulgados en el presente documento también se pueden usar en un implante intraocular como se describe en la patente de EE.UU. 7.931.909 que se incorpora al presente documento por referencia. Las composiciones farmacéuticas para administración intraocular incluyen soluciones oftálmicas acuosas de los principios activos en forma hidrosoluble, como colirios, o goma gellan (Shedden et al., *Clin. Ther*., 23(3):440-50 (2001)) o hidrogeles (Mayer et al., *Ophthalmologica*, 210(2):101-3 (1996)); pomadas oftálmicas; suspensiones oftálmicas, tales como microparticulados, pequeñas partículas poliméricas que contienen fármacos que están suspendidas en un medio transportador líquido (Joshi, A., *J. Ocul. Pharmacol.,* 10(1):29-45 (1994)), formulaciones liposolubles (Alm et al., *Prog. Clin. Biol. Res.,* 312:447-58 (1989)), y microesferas (Mordenti, *Toxicol. Sci.*, 52(1):101-6 (1999)); e inserciones oculares. Todas las referencias anteriormente mencionadas, se han incorporado por referencia en su totalidad en el presente documento. Dichas formulaciones farmacéuticas para administración intraocular de la forma más frecuente y preferida son estériles, isotónicas y tamponadas para la estabilidad y la comodidad. Las composiciones farmacéuticas para administración intranasal también pueden incluir gotas y pulverizadores

frecuentemente preparados para simular en muchos aspectos las secreciones nasales para garantizar el mantenimiento de la acción ciliar normal. Como se divulga en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), que se incorpora en este documento por referencia en su totalidad, y es bien sabido del experto en la materia, las formulaciones adecuadas son muy frecuente y preferiblemente isotónicas, y están ligeramente tamponadas para mantener un pH de 5.5 a 6.5, y muy frecuente y preferiblemente incluyen conservantes antimicrobianos y estabilizantes de fármacos adecuados. Las formulaciones farmacéuticas para aplicación intraauricular suministran suspensiones y pomadas para aplicación tópica en la oreja. Los disolventes habituales para dichas formulaciones auriculares incluyen glicerina y agua.

Los compuestos divulgados en el presente documento también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao y otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante un implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los

compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos (por ejemplo, en forma de emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados muy poco solubles, por ejemplo, en forma de una sal muy poco soluble.

Para los compuestos hidrófobos, un transportador farmacéutico adecuado puede ser un sistema codisolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible con agua, y una fase acuosa. Un sistema codisolvente común es el sistema disolvente VPD, que es una solución del alcohol bencílico al 3% p/v, 8% p/v del tensioactivo no polar Polysorbate 80™, y un 65% p/v de polietilenglicol 300, completado hasta el volumen con etanol absoluto. De forma natural, las proporciones de un sistema codisolvente pueden variar notablemente sin alterar su solubilidad y características de toxicidad. Adicionalmente, la identidad de los componentes del codisolvente pueden variar: por ejemplo, se pueden usar otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar del POLYSORBATE 80™; la fracción de tamaño del polietilenglicol puede variar; otros polímeros biocompatibles pueden sustituir al polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir la dextrosa.

Como alternativa, se pueden emplear otros sistemas de administración de compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los

liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o transportadores para fármacos hidrófobos. Algunos disolventes orgánicos tales como el dimetilsulfóxido también se pueden emplear. Además, los compuestos se pueden administrar usando un sistema de liberación sostenida, tales como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido varios materiales de liberación sostenida y son bien conocidos de los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida, dependiendo de su naturaleza química, pueden liberar los compuestos durante unas pocas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del agente terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para estabilización de proteínas.

Los agentes previstos para administración intracelular se pueden administrar usando técnicas bien conocidas de los de los expertos en la materia. Por ejemplo, dichos agentes se pueden encapsular en liposomas. Todas las moléculas presentes en solución acuosa en el momento de la formación del liposoma se incorporan al interior acuoso. El contenido del liposoma está protegido tanto del microambiente externo como, ya que los liposomas se funden con las membranas celulares, se suministran eficazmente al citoplasma celular. El liposoma se puede revestir con un anticuerpo específico del tejido. Los liposomas se dirigirán y

capturarán selectivamente por el órgano deseado. Como alternativa, pequeñas moléculas orgánicas hidrófobas se pueden administrar directamente por vía intracelular.

Se pueden incorporar agentes terapéuticos o diagnósticos adicionales a las composiciones farmacéuticas. De manera alternativa o adicional, las composiciones farmacéuticas se pueden combinar con otras composiciones que contienen otros agentes terapéuticos o diagnósticos.

Usos

Los compuestos o composiciones farmacéuticas divulgados en el presente documento tal como se ha descrito anteriormente se pueden usar para modular la actividad de un receptor huérfano relacionado con el receptor del ácido retinoico (ROR), tal como un receptor RORα, RORβ y/o RORγ (RORc). Los moduladores de RORγ se han revisado en B. Fauber y S. Magnuson in J. Med. Chem., 6 de febrero de 2014, que se ha incorporado por la presente como referencia en su totalidad. Los ejemplos de receptores RORγ son los receptores RORγ1 y RORγt. Los compuestos o composiciones farmacéuticas tal como se ha descrito anteriormente también pueden mostrar la modulación selectiva de un receptor ROR particular con respecto a un receptor ROR diferente. Por ejemplo, de acuerdo con algunas realizaciones divulgadas en el presente documento, algunos compuestos o composiciones farmacéuticas modulan la actividad de un receptor RORγ en

mayor medida de lo que modulan la actividad de los receptores RORα y/o RORβ.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento también se pueden utilizar para modular la actividad de los linfocitos T reguladores (Tregs).

Los compuestos o composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento también se pueden utilizar para modular la actividad de linfocitos que producen IL17 de una forma dependiente de RORγt, por ejemplo, linfocitos γδT, linfocitos Th17 y linfocitos ILC3.

Las publicaciones que proporcionan información antecedente útil son Arthritis & Rheumatism, 2014, 66, 579-588; Curr Top Microbial Immun, 2014, 378, 171-182; Drug Disc. Today, 2014, Mayo; Nature Rev. Drug Disc. 2012, 11, 763-776, y Nature Rev. Drug Disc., 2014, 13, 197-216, todas ellas se han incorporado por referencia en su totalidad al presente documento.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas tal como se describe en el presente documento y anteriormente también se pueden usar en terapia o se pueden usar para tratar enfermedades o trastornos inflamatorios, metabólicos, oncológicos y autoinmunitarios. Los ejemplos de dichos enfermedades o trastornos incluyen enfermedades o trastornos inflamatorios, metabólicos, oncológicos y autoinmunitarios, o afectados por IL17 y/o RORγ (RORc). El

papel de RORγ en la patogénesis de enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias se ha divulgado en Immunity 2007, 26, 643-654; Nat. Rev. Immunol. 2006, 6, 205-217; J. Immunol. 2009, 183, 7169-7177; Brain Pathol. 2004, 14, 164-174; Brain 2007, 130, 1089-1104; y Nat Rev. Immunol. 2008, 8, 183 -192, todas ellas se han incorporado por referencia en su totalidad al presente documento.

Los ejemplos más específicos de enfermedades o trastornos incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, ateroesclerosis, infección por Helicobacter pylori, enfermedades alérgicas incluidas rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, y uveítis, enfermedad celíaca y alergia alimentaria, dermatitis atópica, fibrosis quística, rechazo de aloinjerto pulmonar, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis psoriática, esteatosis, esteatohepatitis, enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), lupus eritematoso, enfermedad de Hashimoto, pancreatitis, diabetes autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria ocular, colitis ulcerosa, colitis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino (EII), síndrome de intestino inflamado (SII), síndrome de Sjogren, neuritis óptica, diabetes Tipo I, neuromielitis óptica, miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Graves,

escleritis, obesidad, resistencia a la insulina inducida por obesidad y la diabetes de tipo II y cáncer.

Más específicamente, los compuestos o formulaciones farmacéuticas que tienen un efecto antagonista o agonista inverso sobre RORγ se pueden usar para reducir los niveles de IL17 y/u otros productos génicos, tales como interleucinas, y citocinas, RORγ regulado. Esto puede realizarse, por ejemplo, en sujetos que padecen, por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, ateroesclerosis, infección por Helicobacter pylori, enfermedades alérgicas incluidas rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y uveítis, enfermedad celíaca y alergia alimentaria, dermatitis atópica, fibrosis quística, rechazo de aloinjerto pulmonar, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis psoriática, esteatosis, esteatohepatitis, enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), lupus eritematoso, enfermedad de Hashimoto, pancreatitis, diabetes autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria ocular, colitis ulcerosa, colitis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino (EII), síndrome de intestino inflamado (SII), síndrome de Sjogren, neuritis óptica, diabetes Tipo I, neuromielitis óptica, miastenia grave, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Grave, escleritis,

obesidad, resistencia a la insulina inducida por obesidad y la diabetes de tipo II.

Por el contrario, los compuestos o formulaciones farmacéuticas que tienen un efecto agonista sobre RORγ se pueden usar para aumentar los niveles de IL17. El aumento de los niveles de IL17 puede ser especialmente útil en condiciones inmunocomprometidas o para estimular la respuesta del sistema inmunitario, por ejemplo, durante infecciones y en el cáncer.

Métodos de administración

Los compuestos o composiciones farmacéuticas se pueden administrar al paciente por cualquier medio adecuado. Los ejemplos no limitantes de los métodos de administración incluyen, entre otros, (a) administración mediante vías orales, donde la administración incluye la administración en cápsula, comprimido, gránulo, pulverizador, jarabe, u otras de dichas formas; (b) administración mediante vías no orales, tales como la rectal, vaginal, intrauretral, intraocular, intranasal, o intraauricular, donde la administración incluye la administración en forma de suspensión acuosa, una preparación oleosa o similar o en forma de gotas, pulverizador, supositorio, pomada balsámica, pomada o similar; (c) administración mediante inyección, subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraorbital, intracapsular, intraespinal, intraesternal, o similares, incluida la

administración mediante bomba de infusión; (d) administración local, tal como mediante inyección directamente en la zona renal o cardiaca, por ejemplo, mediante implante de un depósito, mediante inyección intratumoral, o mediante inyección en un ganglio linfático; (e) administración tópica; así como mediante (f) administración a células *ex* vivo seguida por la introducción de dichas células en el paciente; según considere adecuado el experto en la materia para poner el compuesto divulgado en el presente documento en contacto con el tejido vivo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración incluyen composiciones donde los principios activos están incluidos en una cantidad eficaz para conseguir su fin previsto. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos divulgados en el presente documento necesaria como dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal incluido un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que se está tratando, y las características físicas del animal específico en consideración. La dosis se puede adaptar para conseguir un efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, dieta, medicación concurrente, y otros aspectos que reconocerá el experto en la técnica. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar

síntomas de una enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto en tratamiento. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está bien incluida entre las capacidades de los expertos en la materia, especialmente con la divulgación detallada proporcionada en el presente documento.

Como será evidente para un experto en la materia, la dosificación *in vivo* útil a administrar, y el modo de administración concreto, variarán dependiendo de la edad, peso y especie de mamífero tratado, de los compuestos particulares utilizados, y el uso específico para el que se emplean estos compuestos. La determinación de los niveles de dosificación eficaces, esto es, los niveles de dosificación necesarios para alcanzar el resultado deseado, puede realizarlo el experto en la técnica usando métodos farmacológicos rutinarios. De forma típica, las aplicaciones clínicas de producots en seres humanos se inician a niveles de dosificación inferiores, y el nivel de dosis se aumenta hasta que se consigue el efecto deseado. Como alternativa, se pueden usar estudios *in vitro* adecuados para establecer las dosis y vías de administración adecuadas para las composiciones identificadas mediante los presentes métodos usando métodos farmacológicos establecidos.

En estudios en animales no humanos, las aplicaciones de los productos potenciales se inician a mayores niveles

de dosificación, y la dosis se reduce hasta que el efecto deseado deja de alcanzarse o los efectos secundarios desaparecen. La dosis puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y la indicación terapéutica.

Típicamente, las dosis pueden estar comprendidas entre aproximadamente 10 microgramos/kg y 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 100 microgramos/kg y 10 mg/kg de peso corporal. Como alternativa, las dosis se pueden basar y calcular con respecto al área superficial del paciente, como entiende un experiencia de la técnica.

La formulación exacta, vía de administración y dosis para las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento se pueden seleccionar por el médico individual a la vista del estado del paciente. (Véase por ejemplo, Fingl *et al.* 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", que se incorpora al presente documento en este documento por referencia en la presente en su totalidad, con especial referencia al Capítulo 1, pág. 1). Típicamente, el intervalo de dosis de la composición administrada al paciente puede ser de aproximadamente 0.5 a 1000 mg/kg del peso corporal del paciente. La dosis puede ser una monodosis o una serie de dos o más administradas durante uno o más días, según necesite el paciente. En los casos en que se han establecido las dosis de compuestos para el ser humano en al menos una dolencia, se pueden usar

estas mismas dosis, o dosis comprendidas entre aproximadamente 0.1% y 500%, más preferiblemente entre aproximadamente 25% y 250% de la dosis establecida para el ser humano. Cuando no se ha establecido una dosis, como será el caso para los compuestos farmacéuticos recientemente descubiertos, una dosis adecuada para el ser humano se puede inferir de los valores de DE_{50} o DI_{50}, u otros valores adecuados derivados de estudios *in vitro* o *in vivo,* calificados por estudios de toxicidad y eficacia en animales.

Se debe señalar que el médico a cargo del paciente sabrá cómo y cuándo terminar, interrumpir, o ajustar la administración debido a toxicidad o disfunciones de los órganos. Inversamente, el médico a cargo también sabrá ajustar el tratamiento a niveles mayores si la respuesta clínica no fuera adecuada (impidiendo la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en la gestión del trastorno de interés variará con la gravedad de la dolencia a tratar y de la ruta de administración. La gravedad de la dolencia se puede evaluar, por ejemplo, en parte, mediante métodos de evaluación de pronóstico convencionales. Además, la dosis y quizás la frecuencia de dosis, también variará según la edad, peso corporal y respuesta del paciente individual. Se puede usar en medicina veterinaria un programa comparable al anteriormente detallado.

Aunque la dosis exacta se determinará para cada fármaco, en la mayoría de los casos, se pueden hacer algunas generalizaciones con respecto a la dosificación. El régimen diario de dosificación para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre 0.1 mg y 2000 mg de cada principio activo, preferiblemente entre 1 mg y 500 mg, por ejemplo 5 y 200 mg. Una gota de colirio puede tener una concentración comprendida entre 0.005 y 5 por ciento. En una realización, un colirio ocular puede estar comprendido entre 0.01 y 1 por ciento, o entre 0.01 y 0.3 por ciento en otra realización. En otras realizaciones, se usa una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de cada principio activo de entre 0.01 mg y 100 mg, preferiblemente entre 0.1 mg y 60 mg, por ejemplo 1 y 40 mg. En los casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosis se pueden calcular como la base libre. En algunas realizaciones, las composiciones se administran 1 a 4 veces al día. Alternativamente, las composiciones divulgadas en el presente documento se pueden administrar mediante infusión intravenosa continua, preferente a una dosis de cada principio activo de hasta 1000 mg por día. Como entiende el experto en la técnica, en determinadas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos divulgados en el presente documento en cantidades que exceden o incluso superan el intervalo de dosis anteriormente mencionado, o

la frecuencia de dosificación preferida, para tratar eficaz y enérgicamente enfermedades o infecciones particularmente agresivas. En algunas realizaciones, los compuestos se administrarán durante un periodo de tratamiento continuo, por ejemplo, durante una semana o más, o durante meses o años.

La cantidad de dosis y el intervalo puede ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma o tejidos del resto activo que sean suficientes para mantener el efecto modulador, o concentración eficaz mínima (MEC). La MEC variará para cada compuesto pero se puede estimar a partir de datos in vitro. Las dosis necesarias para conseguir la MEC dependerán de las características individuales y la vía de administración. Sin embargo, se pueden usar ensayos de HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones plasmáticas.

Los intervalos de dosificación también se pueden determinar con el valor MEC. Las composiciones se deberán administrar usando un régimen que mantenga los niveles plasmáticos por encima dela MEC en 10-90% del tiempo, preferiblemente entre 30-90% y lo más preferiblemente entre 50-90%.

En caso de administración local o ex vivo o captación selectiva, la concentración eficaz local del fármaco no estará relacionada con la concentración plasmática.

La cantidad de composición administrada puede depender del sujeto en tratamiento, del peso del sujeto, la gravedad de la afección, la forma de administración y el juicio del médico a cargo del tratamiento.

Los compuestos divulgados en el presente documento se pueden analizar para determinar la eficacia y toxicidad utilizando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto concreto, o de un subconjunto de compeustos que comparten algunos restos químicos, se puede establecer determinando la toxicidad *in vitro* respecto a una línea celular, tal como una línea celular de mamífero, preferiblemente de ser humano. Los resultados de dichos estudios son frecuentemente predictivos de la toxicidad en animales, tales como mamíferos, o más específicamente, en seres humanos. Como alternativa, la toxicidad de compuestos determinados en modelos animales como ratones, ratas, conejos y monos se puede determinar usando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto concreto se puede establecer usando varios métodos reconocidos, tales como métodos *in vitro,* modelos animales, o ensayos clínicos con seres humanos. Existen modelos *in vitro* reconocidos para prácticamente cada tipo de dolencia, incluidas pero sin limitación, el cáncer, enfermedad cardiovascular, y varias disfunciones inmunitarias. Análogamente, se puede utilizar modelos animales aceptables par establecer la eficacia de sustancias químicas para tratar dichas dolencias. Cuando se

selecciona un modelo para determinar la eficacia, el experto en la materia se puede guiar por el estado de la técnica para seleccionar un modelo, dosis y vía de administración adecuados. Por supuesto, también se pueden usar ensayos clínicos con seres humanos para determinar la eficacia de un compuesto en los seres humanos.

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede incluir una o más formas unitarias que contienen el principio activo. El envase puede comprender, por ejemplo, láminas de metal o plástico, tal como un envase blíster. En envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado por instrucciones de administración. el envase o dispensador también puede ir acompañado de un aviso asociado con el recipiente en la forma prescrita por un organismo gubernamental que regula la fabricación, uso, o venta de productos farmacéuticos, donde dicha nota refleja la autorización del organismo de la forma del fármaco para administración veterinaria o humana. Dicha nota, por ejemplo, es el etiquetado autorizado por la U.S. Food y Drug Administration para los medicamentos recetados, o el prospecto autorizado del producto. Las composiciones que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento formulado en un transportador farmacéutico compatible también se pueden preparar, introducirse en u recipiente

adecuado, y marcarse para el tratamiento de una dolencia indicada.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra la sonda marcada con TAMRA.

La Figura 2 ilustra la caracterización del ensayo de polarización con fluorescencia (FP) que usa la sonda marcada con TAMRA en el ensayo FP

Notas generales:

Tal como se ha descrito anteriormente con respecto a las realizaciones ilustrativas específicas, no se pretende que se limite a la forma específica definida en el presente documento. Cualquier combinación de las realizaciones anteriormente mencionadas se apreciará como comprendida en el alcance de la invención. En su lugar, la invención se limita solamente mediante las reivindicaciones adjuntas y otras realizaciones además de las anteriormente especificadas e igualmente comprendidas en el alcance de estas reivindicaciones adjuntas.

En las reivindicaciones, el término “comprende/que comprende” no impide la presencia de otras especies o etapas. Adicionalmente, aunque las características individuales se pueden incluir en las diferentes reivindicaciones, esto posiblemente puede resultar una ventaja, y la inclusión de las diferentes reivindicaciones no implica que una combinación de rasgos no sea factible y/o ventajosa. Además, las referencias singulares no

excluyen la pluralidad. Los términos "un", "uno", "primero", "segundo" etc. no impiden una pluralidad. Las expresiones "al menos uno" o "uno o más" re refieren a 1 o a un número mayor de 1, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

Cuando se proporciona un nombre o estructura química, se ha generado por medios convencionales o mediante un programa informático adecuado tal como ChemDraw Ultra 8.0.7 o Accelrys Draw 4.0 .NET.

Parte experimental

Los siguientes ejemplos son meros ejemplos, y en forma alguna deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención. En su lugar, la invención está limitada solamente por las reivindicaciones adjuntas.

Procedimientos Químicos Generales

Salvo que se indique de otra forma, los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales, tales como (pero sin limitación); ABchem, ABCR, Alfa Aesar, Anaspec, Anichem, Apollo Scientific, ASDI-Inter, Asiba Pharmatech, Astatech, Bachem, Chem-Impex, ChemCollect, Chembridge, Combi-Blocks, Enamine, Fluka, Fluorochem, Frontier Scientific, HDH Pharma, InFarmatik, InterBioScreen, Life Chemicals, Manchester organics, Matrix, MercaChem, NetChem, Oakwood Chemical, PepTech, Pharmcore, PrincetonBio, Sigma-Aldrich, TRC, Tyger Scientific y Ukrorgsyn. *N*,*N*-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO) y

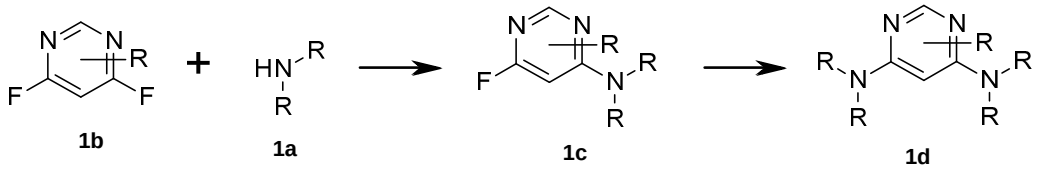
diclorometano (DCM) se secaron sobre tamices moleculares. Se llevó a cabo la HPLC analítica en un sistema Waters Acquity usando una columna C18 en fase invertida (Merck Chromolith Speedrod RP-18E) con un gradiente lineal del sistema disolvente binario agua/acetonitrilo/ácido fórmico (A: 100/0/0.1% y B: 0/100/0.1%) con un caudal de 3.0 ml/min y detección UV a 254 nm a temperatura ambiente, combinado con detección MS en un espectrómetro de masas Waters Micromass QZ Quadrupole usando ionización por electronebulización, o en un sistema Shimadzu Nexera X2 usando una columna C18 en fase invertida (Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, 2.1 x 50 mm), con un gradiente lineal del sistema disolvente binario agua/metanol/ácido fórmico (A: 100/0/0.1% y B: 0/100/0.1%) con un caudal de 0.78 ml/min y detección UV a 254 nm ambiente, combinado con detección MS en un espectrómetro Shimadzu LCMS-2020 usando ionización por electronebulización. La HPLC preparativa se llevó a cabo en un sistema Waters Acquity usando una columna C18 en fase invertida (Supelco ASCENTIS C18 581358-U, 15 cm x 21.2 mm), con un gradiente lineal del sistema disolvente binario agua/acetonitrilo/ácido fórmico (A: 100/0/0.1% y B: 0/100/0.1%) con un caudal de 15 ml/min y detección UV a 254 nm ambiente, combinado con detección MS en un espectrómetro de masas Waters Micromass QZ Quadrupole usando ionización por electronebulización. La resolución quiral se realizó usando una columna Lux Cellulose2 (250 x 21 mm) usando una

fase móvil de dietilamina al 0.2% en hexano/etanol, con un caudal de 20 ml/min u detección UV a 290 nm. Los espectros de RMN ^{1}H se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 300 (a 300 MHz), usando CD_3OD, $CDCl_3$ o DMSO-d6 como disolventes. Los desplazamientos químicos se notifican en ppm (δ) usando el disolvente residual como patrón interno; $CDCl_3$: 7.26 ppm CD_3OD: 3.31; DMSO-d_6: 2.50 ppm. Las constantes de acoplamiento (*J*) se proporcionan en Hz.

Métodos sintéticos

Los compuestos divulgados en el presente documento se pueden fabricar mediante uno de los cuatro métodos generales siguientes. Además, una guía adicional para preparar los bloques de construcción a utilizar para proporcionar los compuestos divulgados en el presente documento se presenta en las solicitudes internacionales codependientes SE 1450920-2 y SE 1451406-1.

Método general 1



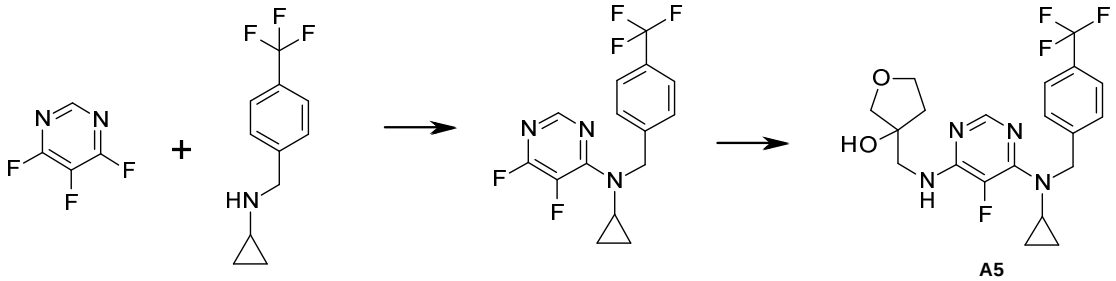
1b **1a** **1c** **1d**

Un compuesto que contiene un grupo amino libre **1a**, por ejemplo *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina, se acopló con un compuesto aromático fluorado **1b**, por ejemplo 4,5,6-trifluoro-pirimidina, tras el tratamiento con una base adecuada en un disolvente apropiado, por ejemplo, *N*,*N*-diisopropiletilamina (DIPEA) o carbonato de cesio en DMSO

seco o dioxano. Se consiguió la conversión a **1c** normalmente mediante agitación a temperatura ambiente (es decir, 20-25°C) durante la noche. La reacción se puede controlar, por ejemplo, mediante cromatografía en capa fina. Se obtuvo el producto deseado tras la elaboración, por ejemplo, mediante extracción con EtOAc, lavado con agua a un pH adecuado y salmuera, secado con un agente de secado adecuado, por ejemplo, Na_2SO_4, y purificación mediante cromatografía en columna (CC) ultrarrápida usando una combinación de eluyente apropiada con un material de columna adecuado, por ejemplo, heptano/EtOAc o DCM/MeOH en gel de sílice, o recristalización en un disolvente o mezcla disolvente adecuado, por ejemplo, tolueno/heptano. La sustitución aromática nucleófila de **1c** con un bloque de construcción que contiene un grupo amino libre se consigue tras el tratamiento con una base adecuada en un disolvente apropiado. Un ejemplo de condiciones de tratamiento es carbonato de cesio en DMSO seco con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo, por ejemplo, a 80-150 °C durante 1 hora. La reacción se puede controlar, por ejemplo, mediante cromatografía en capa fina. El compuesto deseado **1d** se obtuvo tras elaboración, por ejemplo, mediante extracción con EtOAc, lavado con agua a un pH adecuado y salmuera, secado con un agente de secado adecuado, por ejemplo, Na_2SO_4, y purificación mediante cromatografía en columna (CC) ultrarrápida usando una

combinación de eluyente apropiada con un material de columna adecuado, por ejemplo, heptano/EtOAc o DCM/MeOH en gel de sílice, o rescristalización en un disolvente o mezcla disolvente adecuado, por ejemplo, tolueno/heptano.

Uso del Método general 1 para preparar el Ejemplo n.º ***A5****:*



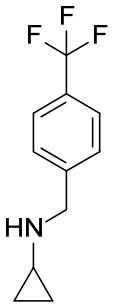
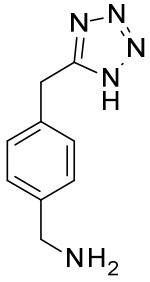
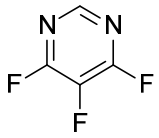
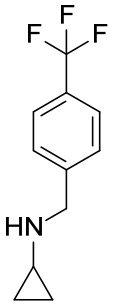
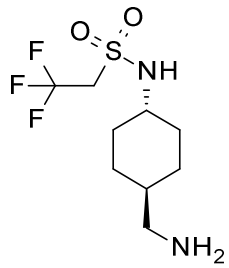
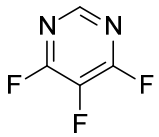
4,5,6-Trifluoro-pirimidina (0.27 g, 2.0 mmol) y *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina (0.43 g, 2.0 mmol) se disolvieron en DMSO seco (4 ml) y se añadió DIPEA (0.7 ml, 4.0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en una solución acuosa de cloruro de calcio 3 M, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante CC ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH, en gel de sílice), que produce *N*-ciclopropil-5,6-difluoro-*N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidin-4-amina (0.50 g, rendimiento del 76%).

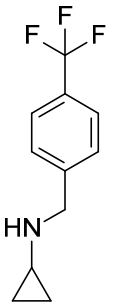
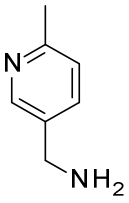
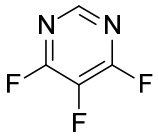
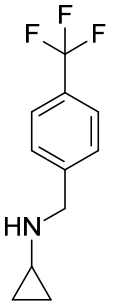
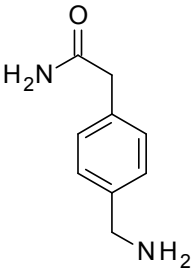
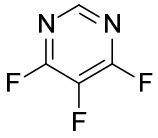
4,5-difluoro-6-[2-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]pirimidina (0.33 g, 1.0 mmol) y 3-(aminometil)tetrahidrofuran-3-ol (0.12 g, 1.0 mmol) se disolvieron en DMSO seco (2 ml) y carbonato de

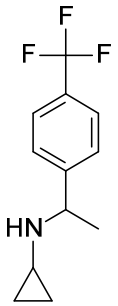
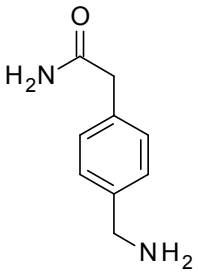
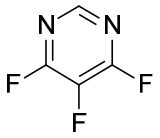
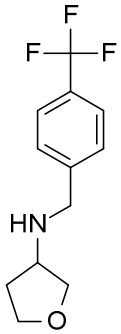
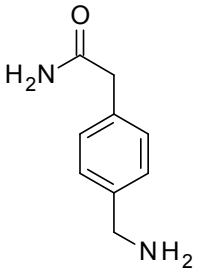
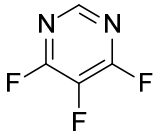
cesio (0,65 g, 2.0 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas durante 1 hora a 100 °C, se vertió en una solución acuosa de cloruro de calcio 3 M, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante CC ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH, en gel de sílice), proporcionando 3-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]tetrahidrofuran-3-ol **A5** (290 mg, rendimiento del 68%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 3H), 3.18 – 2.49 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 2H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.76 – 0.68 (m, 2H). *m/z* 427 (M+H).

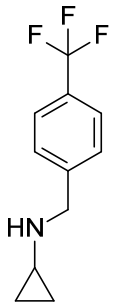
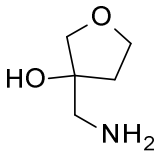
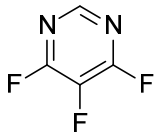
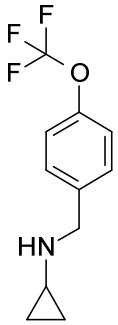
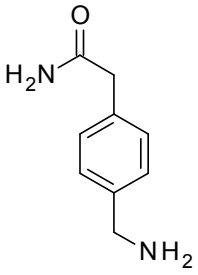
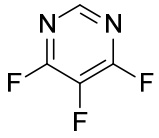
El Método general 1 se usó para preparar los siguientes números de ejemplo, usando los materiales de partida mostrados:

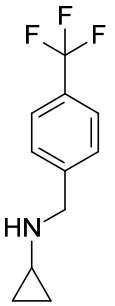
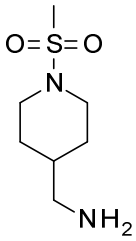
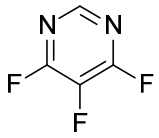
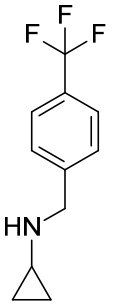
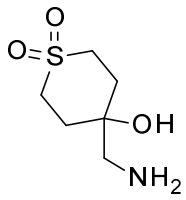
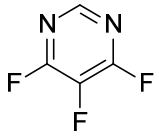
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**

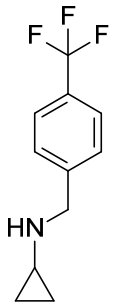
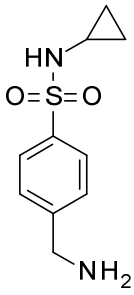
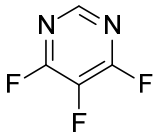
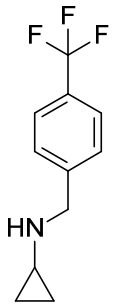
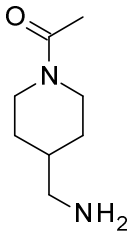
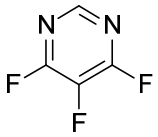
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
T1	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 [4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenil]metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
X	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 *N*-[4-(aminometil)ciclohexil]-2,2,2-trifluoro-etanosulfonamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

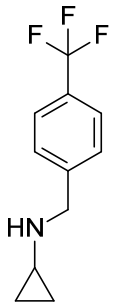
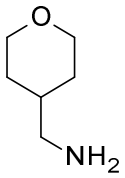
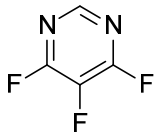
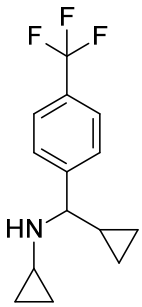
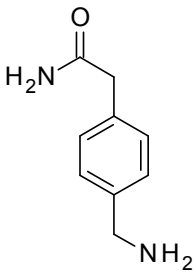
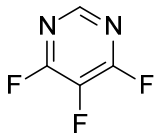
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A1	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 (6-metil-3-piridil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A2	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

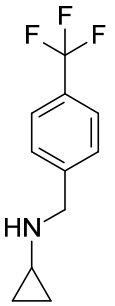
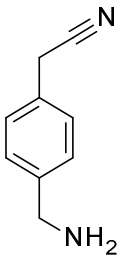
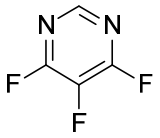
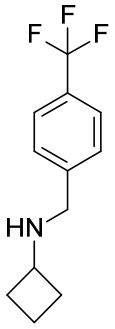
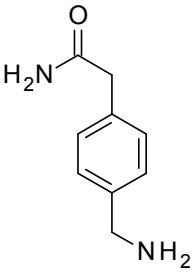
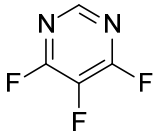
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A3	 *N*-[1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A4	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]tetrahidrofuran-3-amina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

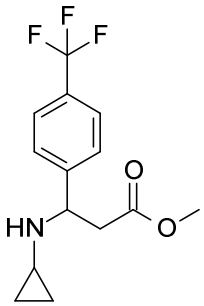
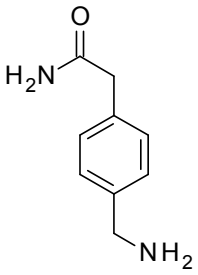
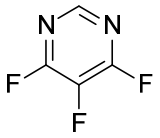
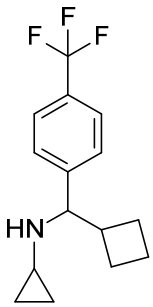
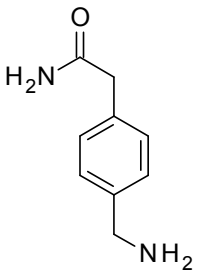
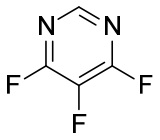
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A5	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 3-(aminometil)tetrahidrofuran-3-ol	 4,5,6-trifluoropirimidina
A6	 *N*-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

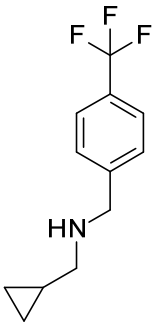
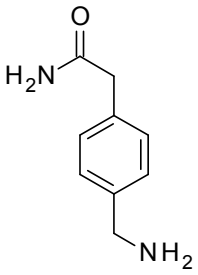
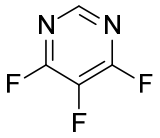
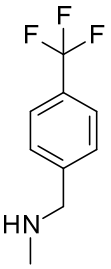
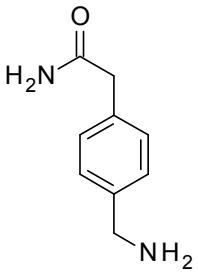
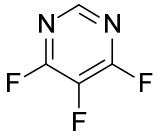
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A7	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 (1-metilsulfonil-4-piperidil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A8	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 4-(aminometil)-1,1-dioxo-tian-4-ol	 4,5,6-trifluoropirimidina

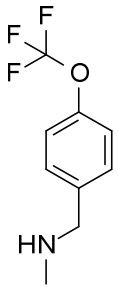
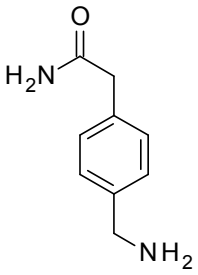
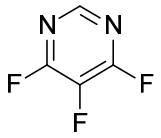
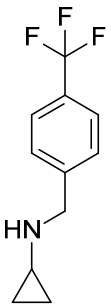
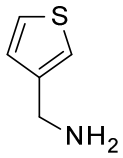
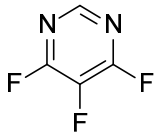
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A9	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 4-(aminometil)-N-ciclopropil-bencenosulfonamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A11	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 1-[4-(aminometil)-1-piperidil]etanona	 4,5,6-trifluoropirimidina

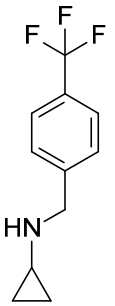
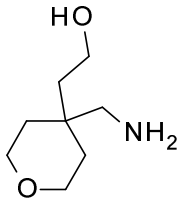
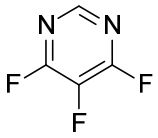
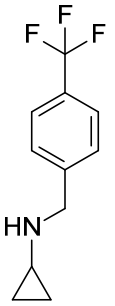
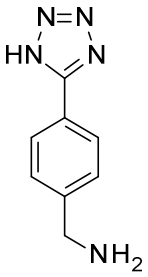
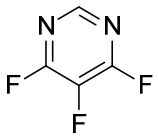
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A12	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 tetrahidropiran-4-ilmetanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A13	 *N*-[ciclopropil-[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

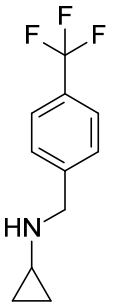
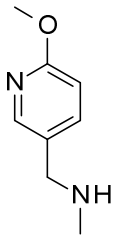
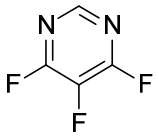
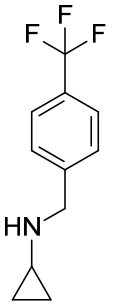
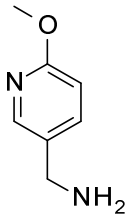
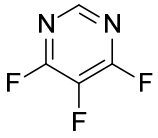
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A14	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetonitrilo	 4,5,6-trifluoropirimidina
A15	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclobutanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

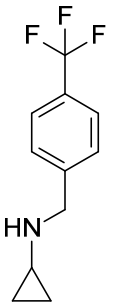
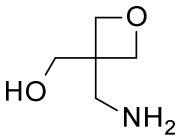
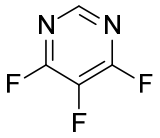
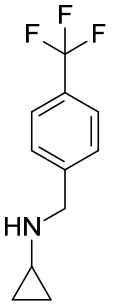
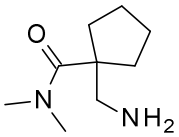
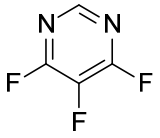
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A16	 3-(ciclopropilamino)-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A17	 *N*-[ciclobutil-[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

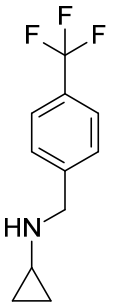
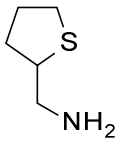
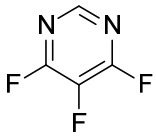
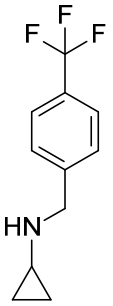
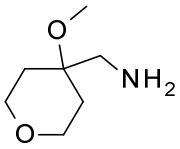
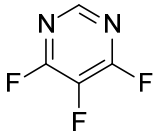
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A18	 *N*-(ciclopropilmetil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]metanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A19	 *N*-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]metanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

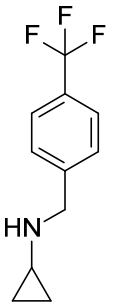
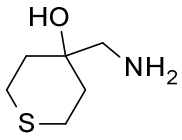
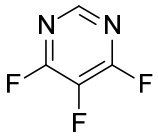
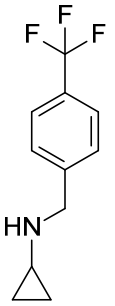
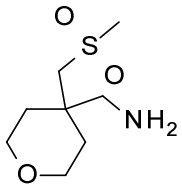
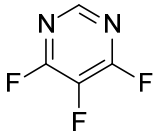
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A20	 *N*-metil-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]metanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A21	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 3-tienilmetanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

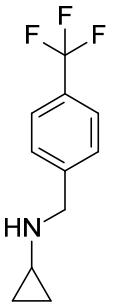
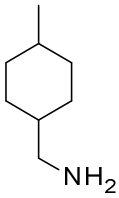
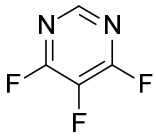
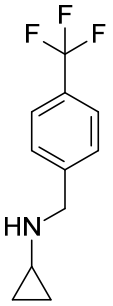
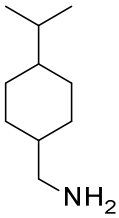
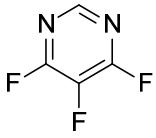
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A22	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)tetrahidropiran-4-il]etanol	 4,5,6-trifluoropirimidina
A23	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 [4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

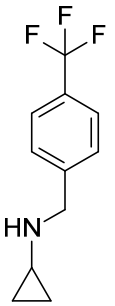
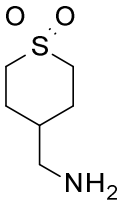
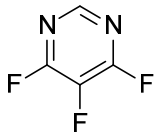
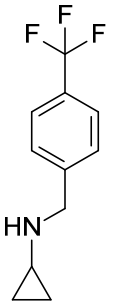
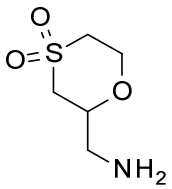
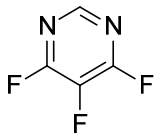
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A24	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 1-(6-metoxi-3-piridil)-N-metil-metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A25	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 (6-metoxi-3-piridil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

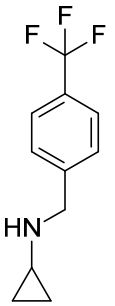
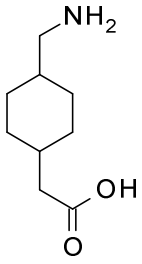
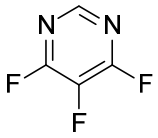
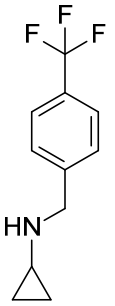
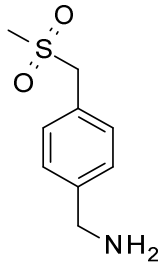
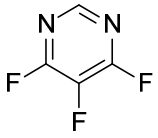
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A26	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 [3-(aminometil)oxetan-3-il]metanol	 4,5,6-trifluoropirimidina
A27	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 1-(aminometil)-N,N-dimetil-ciclopentanocarboxamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

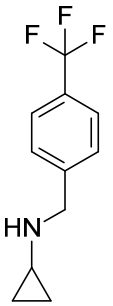
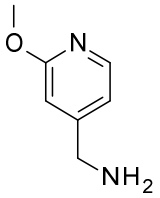
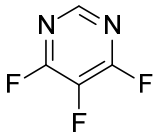
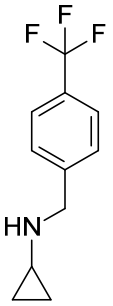
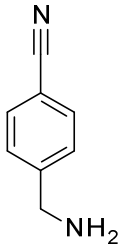
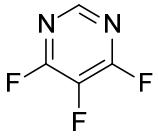
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A28	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 tetrahidrotiofen-2-ilmetanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A29	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 (4-metoxitetrahidropiran-4-il)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

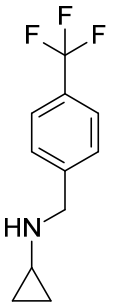
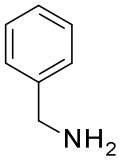
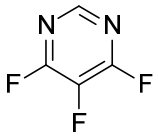
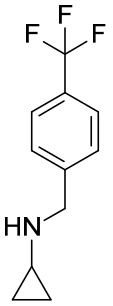
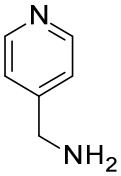
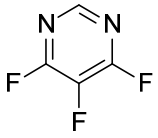
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A30	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 4-(aminometil)tetrahidrotiopiran-4-ol	 4,5,6-trifluoropirimidina
A31	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 [4-(metilsulfonilmetil)tetrahidropiran-4-il]metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

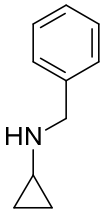
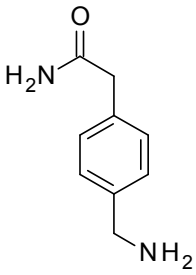
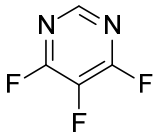
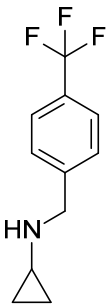
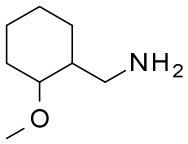
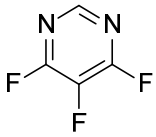
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A32	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 (4-metilciclohexil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A33	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 (4-isopropilciclohexil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

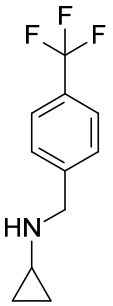
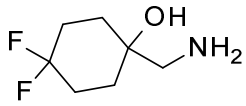
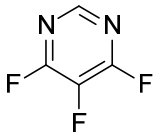
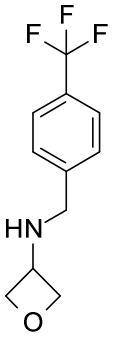
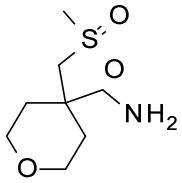
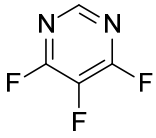
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A34	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 (1,1-dioxotiolan-4-il)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A35	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 (4,4-dioxo-1,4-oxatian-2-il)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

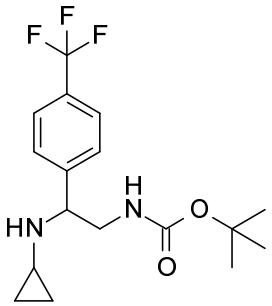
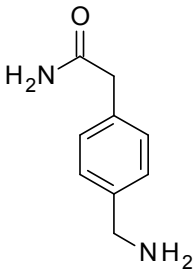
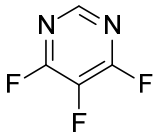
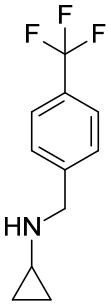
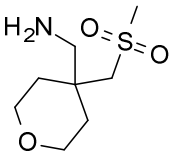
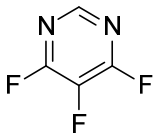
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A36	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 ácido 2-[4-(aminometil)ciclohexil]acético	 4,5,6-trifluoropirimidina
A37	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 [4-(metilsulfonilmetil)fenil]metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

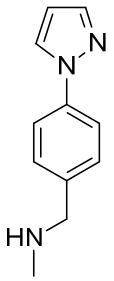
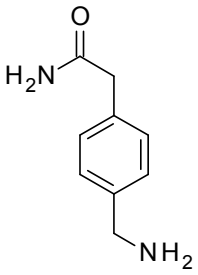
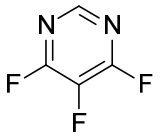
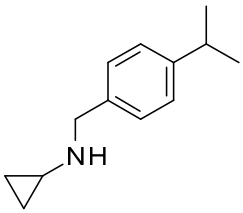
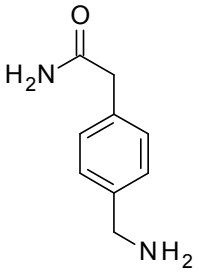
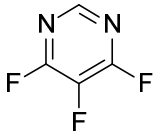
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A38	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 (2-metoxi-4-piridil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A39	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 4-(aminometil)benzonitrilo	 4,5,6-trifluoropirimidina

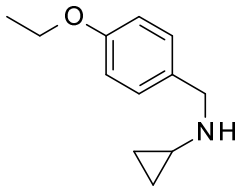
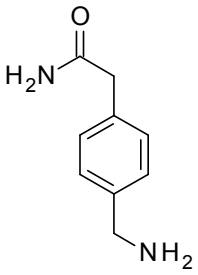
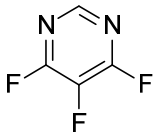
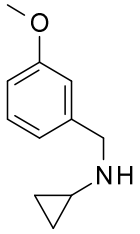
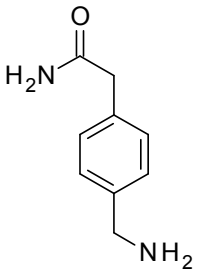
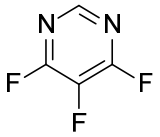
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A40	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 fenilmetanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A41	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 4-piridilmetanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

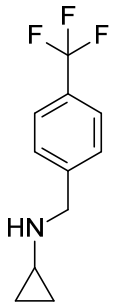
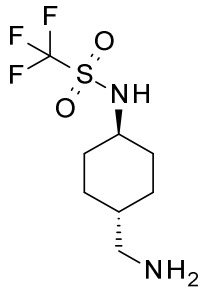
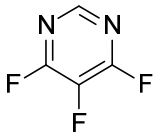
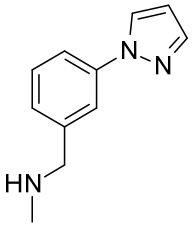
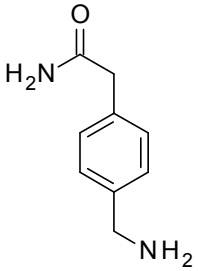
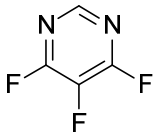
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A42	 *N*-bencilciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A43	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 (2-metoxiciclohexil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

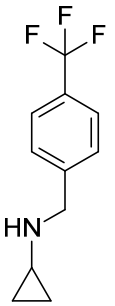
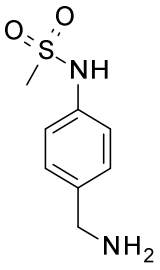
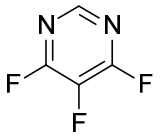
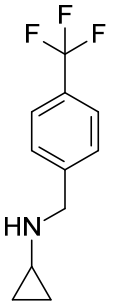
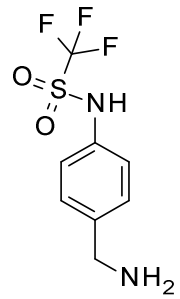
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A44	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 1-(aminometil)-4,4-difluoro-ciclohexanol	 4,5,6-trifluoropirimidina
A45	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]oxetan-3-amina	 [4-(metilsulfonilmetil)tetrahidropiran-4-il]metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

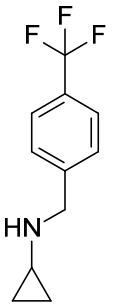
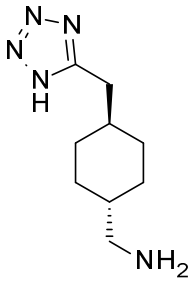
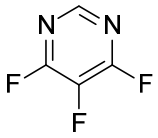
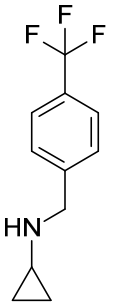
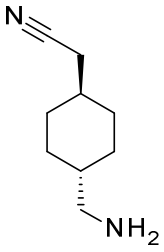
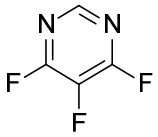
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A47	 *N*-[2-(ciclopropilamino)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]carbamato de terc-butilo	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A49	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 [4-(metilsulfonilmetil)tetrahidropiran-4-il]metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

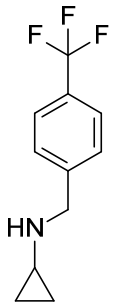
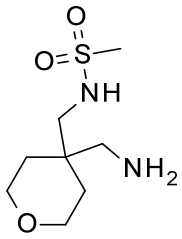
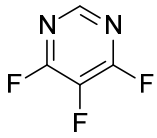
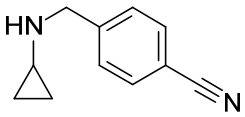
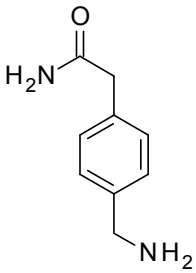
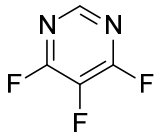
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A52	 *N*-metil-1-(4-pirazol-1-ilfenil)metanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A53	 *N*-[(4-isopropilfenil)metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

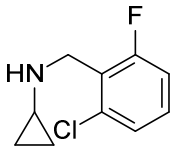
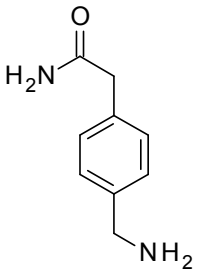
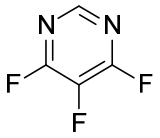
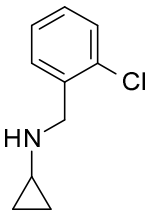
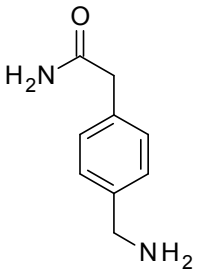
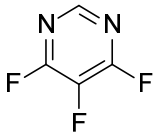
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A54	 *N*-[(4-etoxifenil)metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A55	 *N*-[(3-metoxifenil)metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

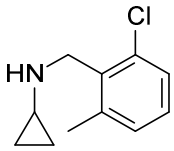
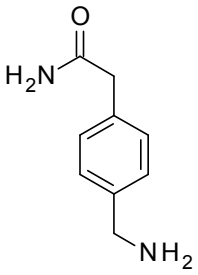
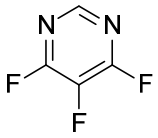
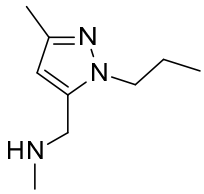
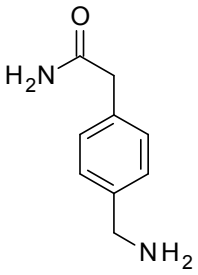
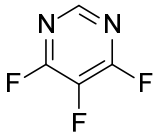
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A57	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 *N*-[4-(aminometil)ciclohexil]-1,1,1-trifluoro-metanosulfonamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A58	 *N*-metil-1-(3-pirazol-1-ilfenil)metanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

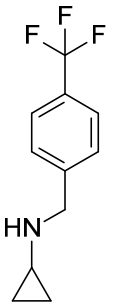
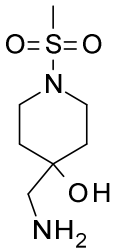
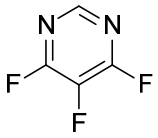
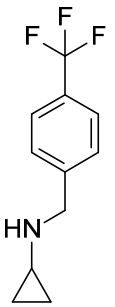
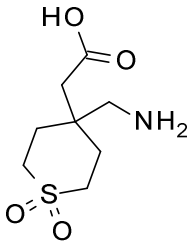
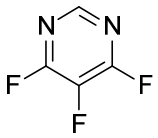
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A59	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 *N*-[4-(aminometil)fenil]metanosulfonamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A60	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 *N*-[4-(aminometil)fenil]-1,1,1-trifluoro-metanosulfonamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

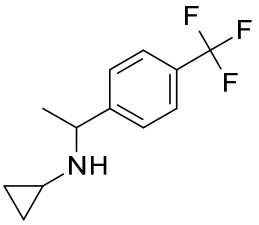
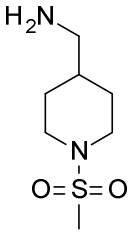
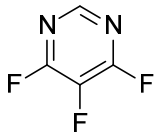
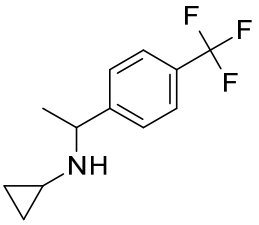
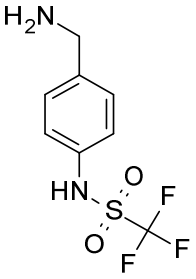
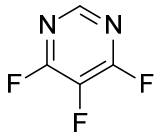
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A61	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 [4-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)ciclohexil]metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A62	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)ciclohexil]acetonitrilo	 4,5,6-trifluoropirimidina

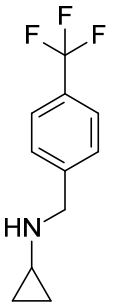
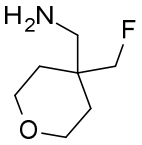
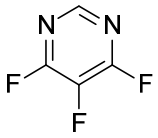
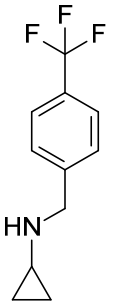
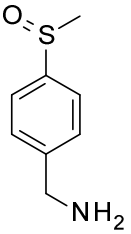
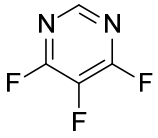
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A63	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 *N*-[[4-(aminometil)tetrahidropiran-4-il]metil]metanosulfonamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A64	 4-[(ciclopropilamino)metil]benzonitrilo	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

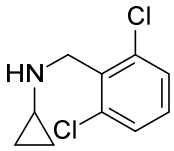
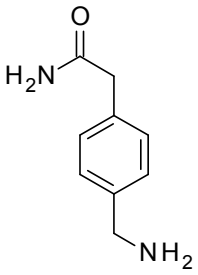
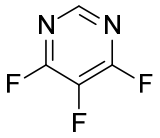
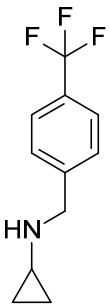
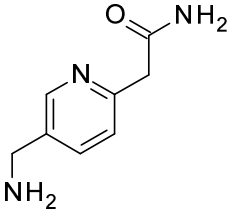
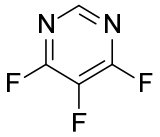
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A65	 *N*-[(2-cloro-6-fluoro-fenil)metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A66	 *N*-[(2-clorofenil)metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

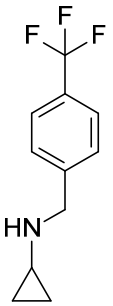
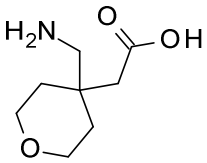
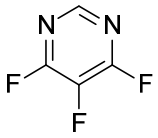
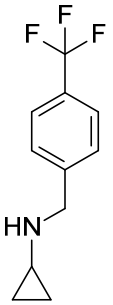
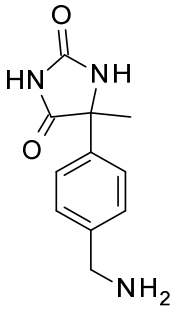
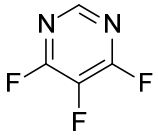
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A67	 *N*-[(2-cloro-6-metil-fenil)metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A68	 *N*-metil-1-(5-metil-2-propil-pirazol-3-il)metanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

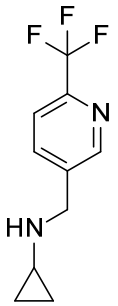
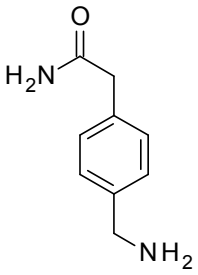
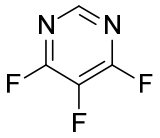
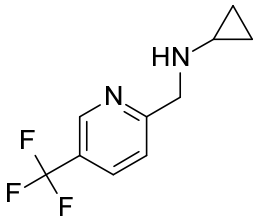
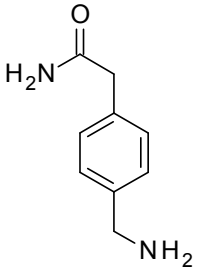
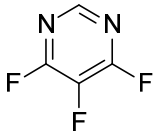
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A69	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 4-(aminometil)-1-metilsulfonil-piperidin-4-ol	 4,5,6-trifluoropirimidina
A72	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 ácido 2-[4-(aminometil)-1,1-dioxo-tian-4-il]acético	 4,5,6-trifluoropirimidina

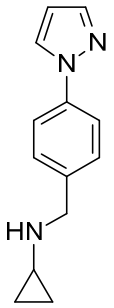
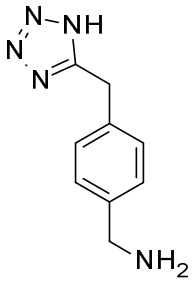
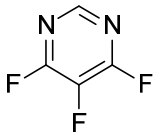
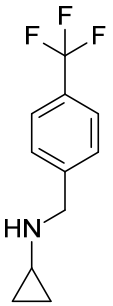
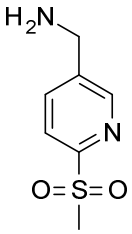
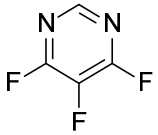
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A73	 *N*-[1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]ciclopropanamina	 (1-metilsulfonil-4-piperidil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A74	 *N*-[1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]ciclopropanamina	 *N*-[4-(aminometil)fenil]-1,1,1-trifluoro-metanosulfonamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

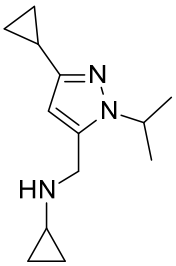
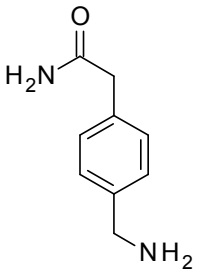
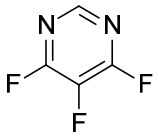
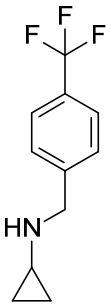
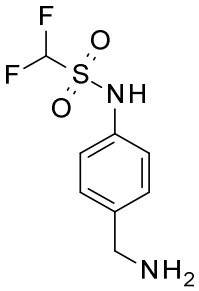
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A75	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 [4-(fluorometil)tetrahidropiran-4-il]metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A76	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 (4-metilsulfinilfenil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

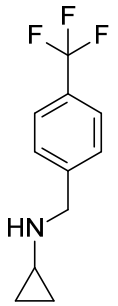
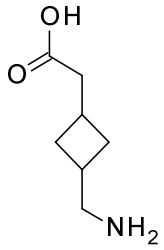
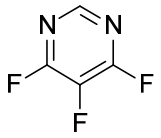
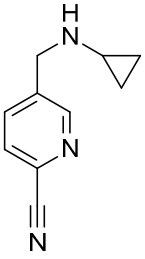
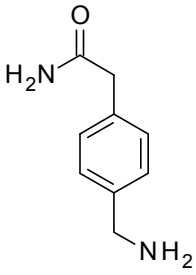
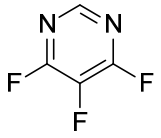
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A77	 *N*-[(2,6-diclorofenil)metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A78	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 2-[5-(aminometil)-2-piridil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

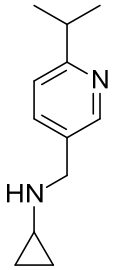
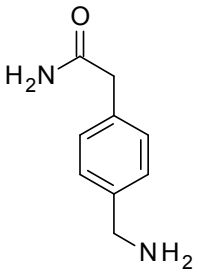
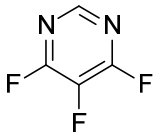
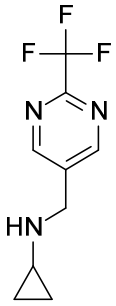
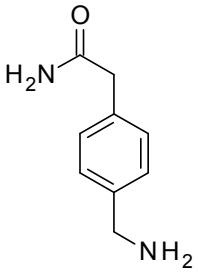
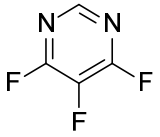
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A79	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 ácido 2-[4-(aminometil)tetrahidropiran-4-il]acético	 4,5,6-trifluoropirimidina
A82	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 5-[4-(aminometil)fenil]-5-metil-imidazolidine-2,4-diona	 4,5,6-trifluoropirimidina

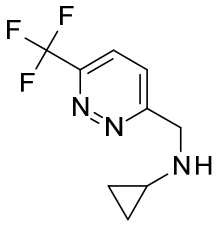
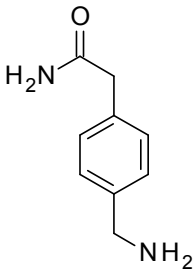
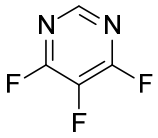
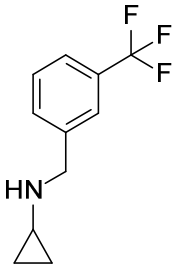
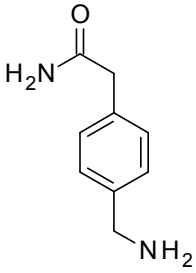
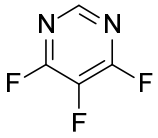
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A83	 *N*-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A85	 *N*-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

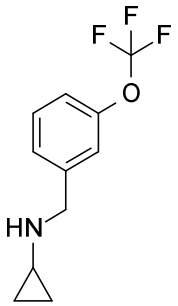
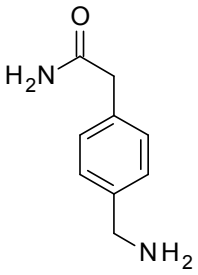
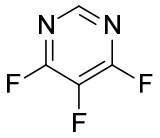
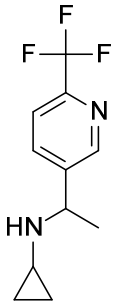
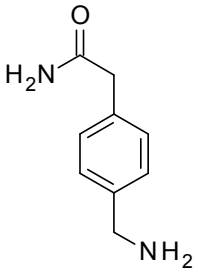
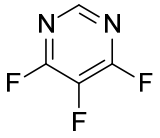
Ej. No.	Amina libre (1)	Amina libre (2)	Compuesto aromático fluorado
A88	 *N*-[(4-pirazol-1-ilfenil)metil]ciclopropanamina	 [4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenil]metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A89	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 (6-metilsulfonil-3-piridil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

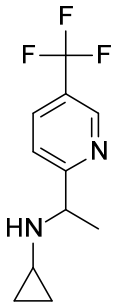
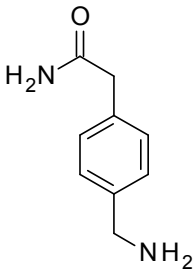
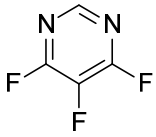
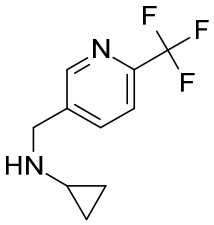
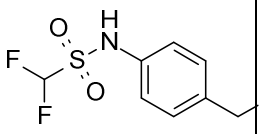
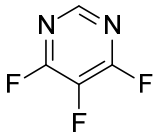
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A90	 *N*-[(5-ciclopropil-2-isopropil-pirazol-3-il)metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A91	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 *N*-[4-(aminometil)fenil]-1,1-difluoro-metanosulfonamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

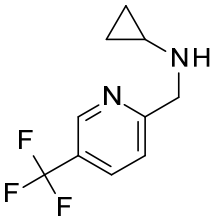
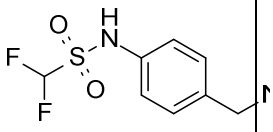
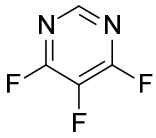
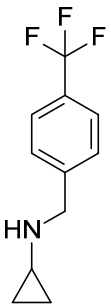
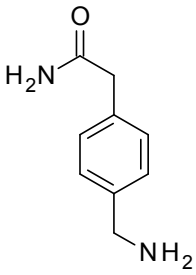
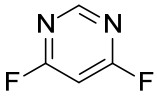
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A92	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 ácido 2-[3-(aminometil)ciclobutil]acético	 4,5,6-trifluoropirimidina
A93	 5-[(ciclopropilamino)metil]piridina-2-carbonitrilo	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

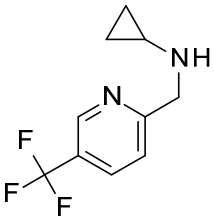
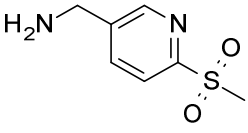
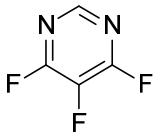
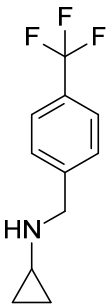
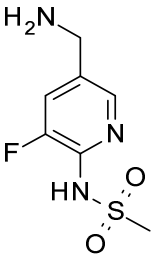
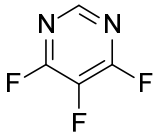
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A97	 *N*-[(6-isopropil-3-piridil)metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A98	 *N*-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

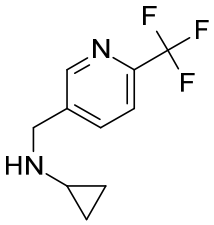
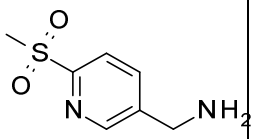
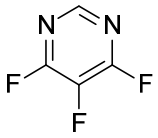
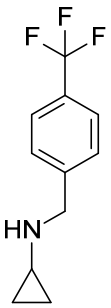
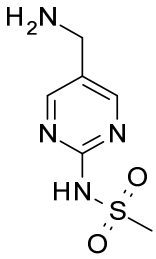
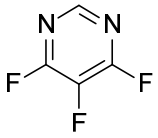
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A99	 *N*-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A101	 *N*-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

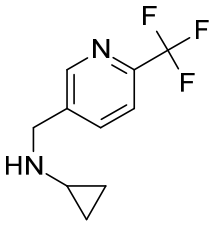
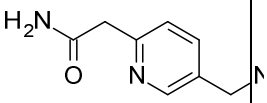
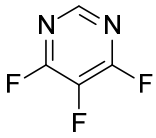
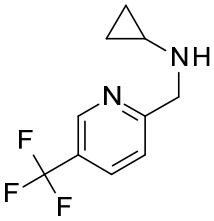
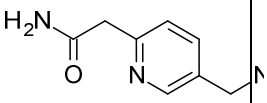
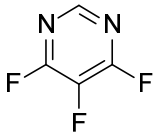
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A102	 *N*-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A103	 *N*-[1-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

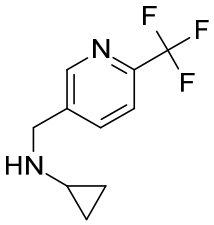
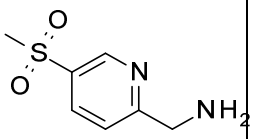
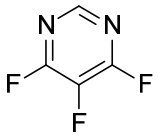
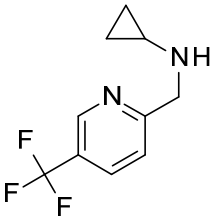
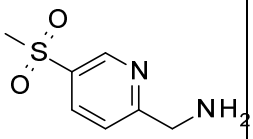
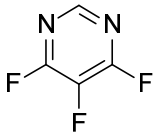
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A104	 *N*-[1-[5-(trifluorometil)-2-piridil]etil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A105	 *N*-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]ciclopropanamina	 *N*-[4-(aminometil)fenil]-1,1-difluoro-metanosulfonamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

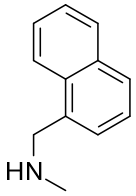
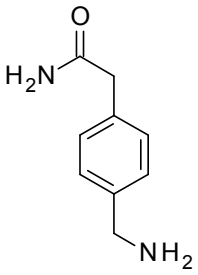
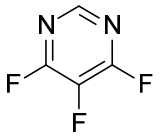
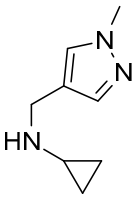
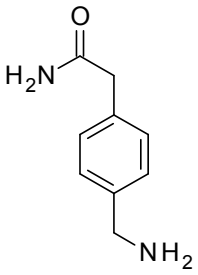
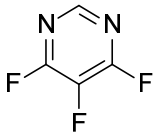
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A106	 *N*-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]ciclopropanamina	 *N*-[4-(aminometil)fenil]-1,1-difluoro-metanosulfonamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A107	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,6-difluoropirimidina

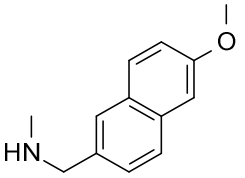
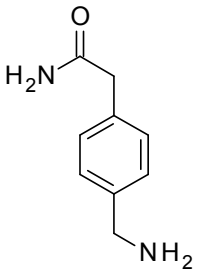
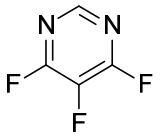
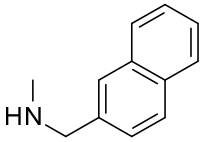
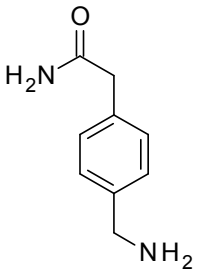
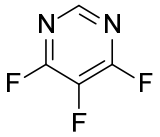
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A108	 *N*-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]ciclopropanamina	 (6-metilsulfonil-3-piridil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A109	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 *N*-[5-(aminometil)-3-fluoro-2-piridil]metanosulfonamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

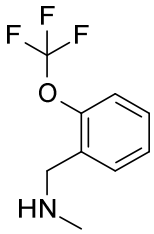
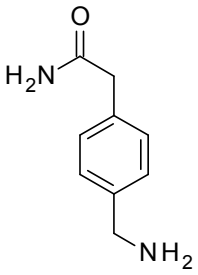
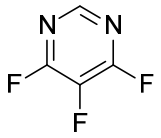
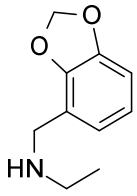
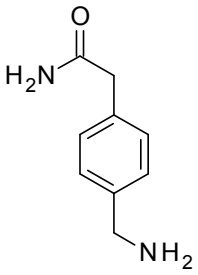
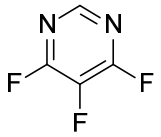
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A110	 *N*-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]ciclopropanamina	 (6-metilsulfonil-3-piridil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A111	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 *N*-[5-(aminometil)pirimidin-2-il]metanosulfonamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

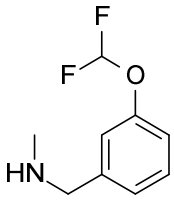
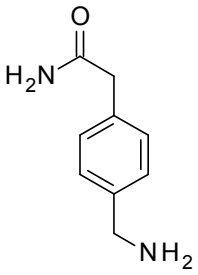
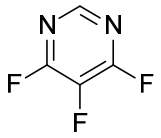
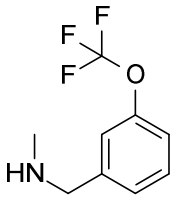
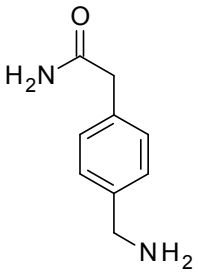
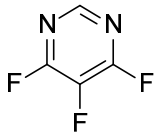
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A112	 *N*-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]ciclopropanamina	 2-[5-(aminometil)-2-piridil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A113	 *N*-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]ciclopropanamina	 2-[5-(aminometil)-2-piridil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

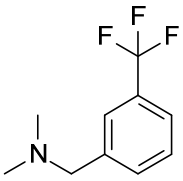
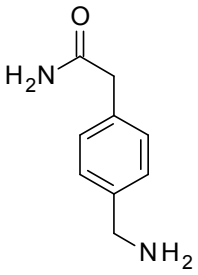
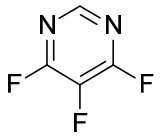
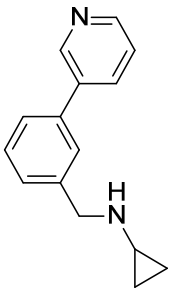
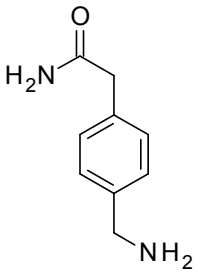
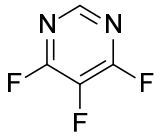
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A114	 *N*-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]ciclopropanamina	 (5-metilsulfonil-2-piridil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A115	 *N*-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]ciclopropanamina	 (5-metilsulfonil-2-piridil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

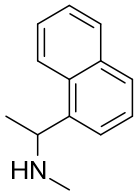
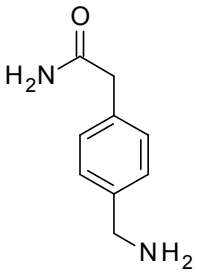
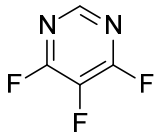
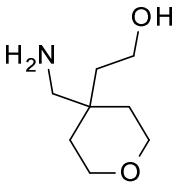
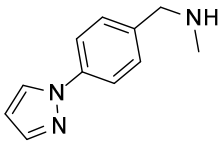
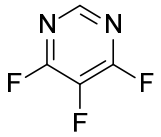
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A118	 *N*-metil-1-(1-naftil)metanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A119	 *N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

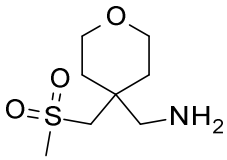
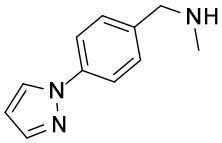
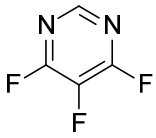
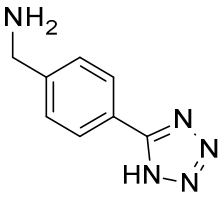
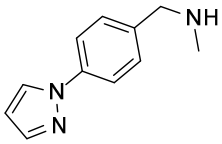
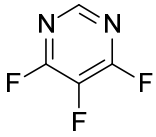
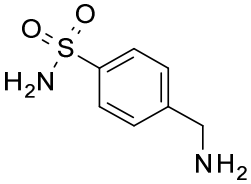
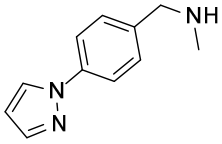
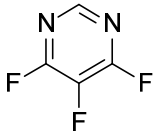
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A120	 1-(6-metoxi-2-naftil)-N-metil-metanamina	 2-[4-(aminometil) fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A121	 *N*-metil-1-(2-naftil)metanamina	 2-[4-(aminometil) fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

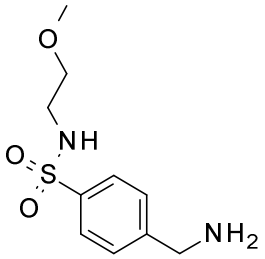
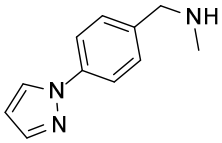
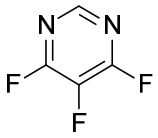
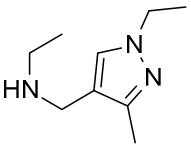
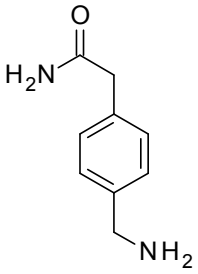
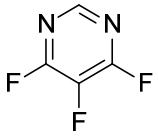
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A122	 *N*-metil-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]metanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A123	 *N*-(1,3-benzodioxol-4-ilmetil)etanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

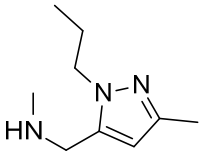
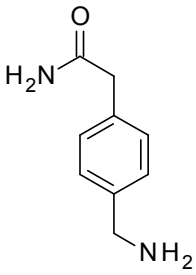
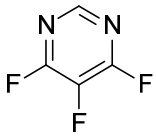
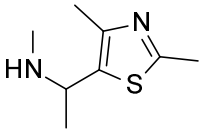
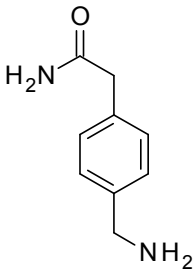
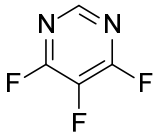
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A124	 1-[3-(difluorometoxi)fenil]-N-metil-metanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A125	 *N*-metil-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]metanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

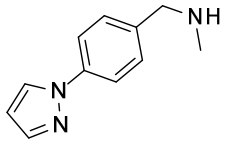
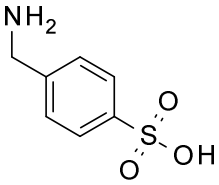
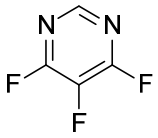
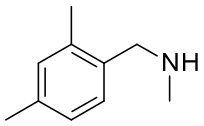
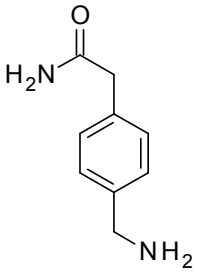
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A126	 *N*,*N*-dimetil-1-[3-(trifluorometil)fenil]metanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A127	 *N*-[[3-(3-piridil)fenil]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

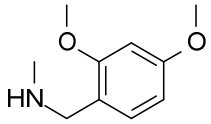
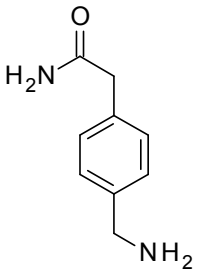
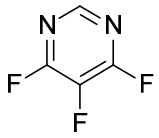
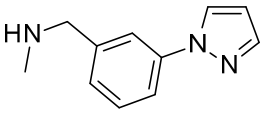
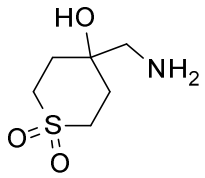
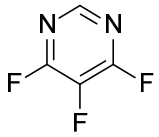
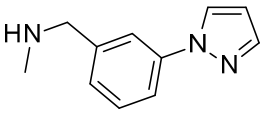
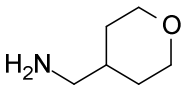
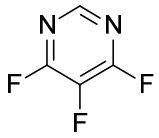
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A128	 *N*-metil-1-(1-naftil)etanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A129	 2-[4-(aminometil)tetrahidropiran-4-il]etanol	 *N*-metil-1-(4-pirazol-1-ilfenil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

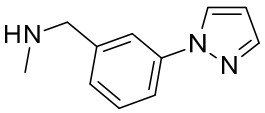
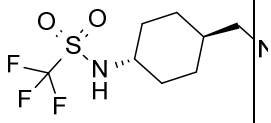
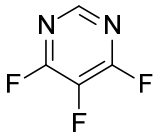
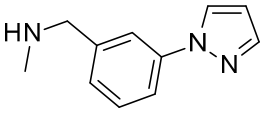
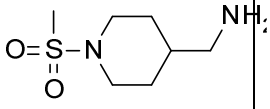
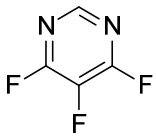
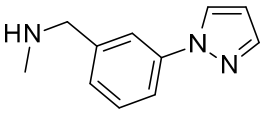
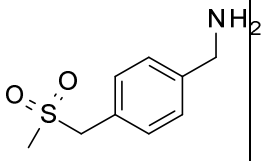
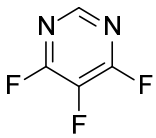
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A130	 [4-(metilsulfonilmetil)tetrahidropiran-4-il]metanamina	 *N*-metil-1-(4-pirazol-1-ilfenil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A131	 [4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]metanamina	 *N*-metil-1-(4-pirazol-1-ilfenil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A132	 4-(aminometil)bencenosulfonamida	 *N*-metil-1-(4-pirazol-1-ilfenil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

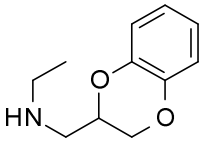
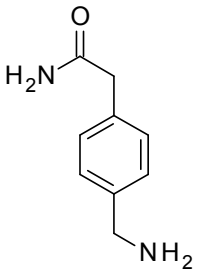
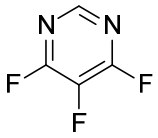
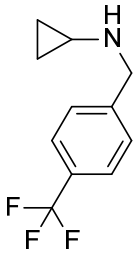
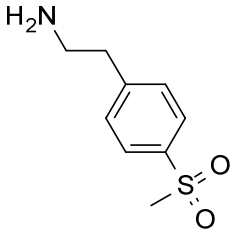
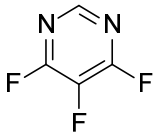
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A133	 4-(aminometil)-N-(2-metoxietil)bencenosulfonamida	 *N*-metil-1-(4-pirazol-1-ilfenil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A134	 *N*-[(1-etil-3-metil-pirazol-4-il)metil]etanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

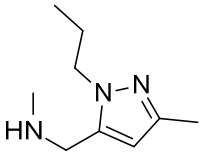
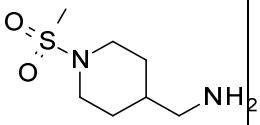
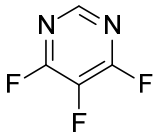
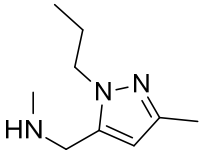
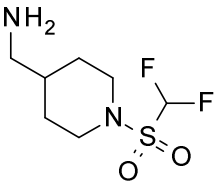
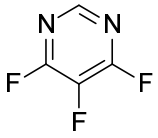
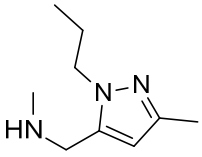
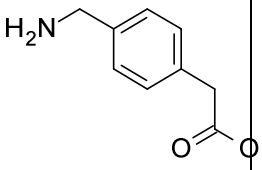
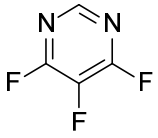
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A135	 *N*-metil-1-(5-metil-2-propil-pirazol-3-il)metanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A136	 1-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-*N*-metil-etanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

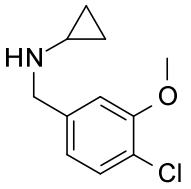
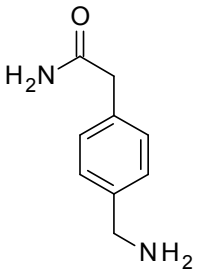
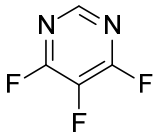
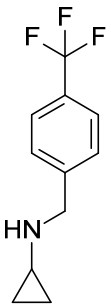
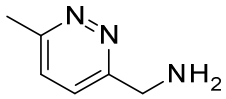
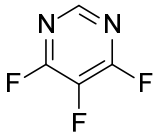
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A137	 *N*-metil-1-(4-pirazol-1-ilfenil)metanamina	 ácido 4-(aminometil) bencenosulfónico	 4,5,6-trifluoropirimidina
A138	 1-(2,4-dimetilfenil)-*N*-metil-metanamina	 2-[4-(aminometil) fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

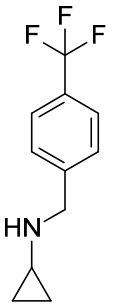
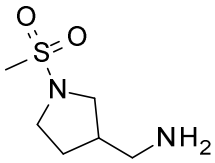
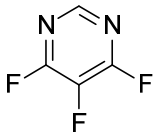
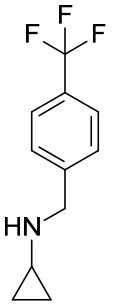
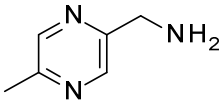
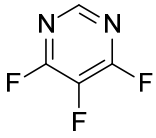
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A139	 1-(2,4-dimetoxifenil)-N-metil-metanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A140	 *N*-metil-1-(3-pirazol-1-ilfenil)metanamina	 4-(aminometil)-1,1-dioxo-tian-4-ol	 4,5,6-trifluoropirimidina
A141	 *N*-metil-1-(3-pirazol-1-ilfenil)metanamina	 tetrahidropiran-4-ilmetanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

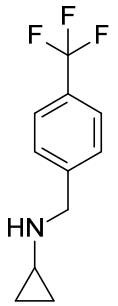
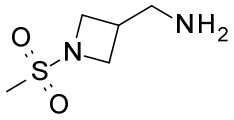
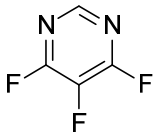
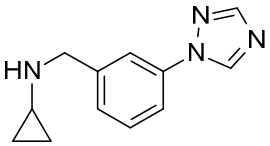
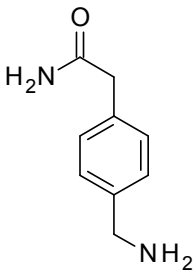
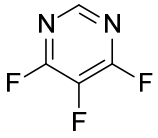
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A142	 *N*-metil-1-(3-pirazol-1-ilfenil)metanamina	 *N*-[4-(aminometil)ciclohexil]-1,1,1-trifluoro-metanosulfonamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A143	 *N*-metil-1-(3-pirazol-1-ilfenil)metanamina	 (1-metilsulfonil-4-piperidil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A144	 *N*-metil-1-(3-pirazol-1-ilfenil)metanamina	 [4-(metilsulfonilmetil)fenil]metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

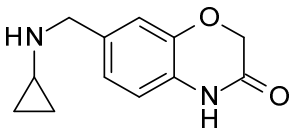
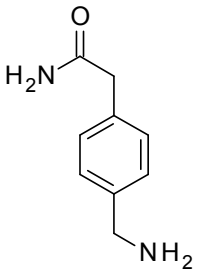
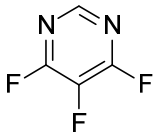
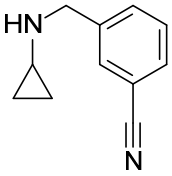
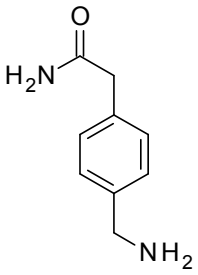
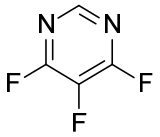
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A145	 *N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-3-ilmetil)etanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A147	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 2-(4-metilsulfonilfenil)etanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

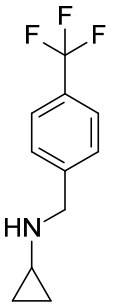
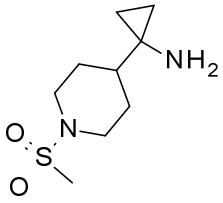
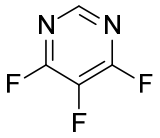
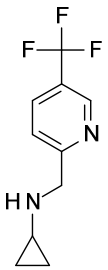
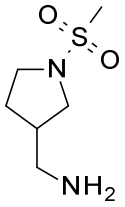
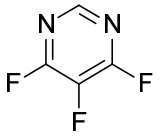
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A148	 *N*-metil-1-(5-metil-2-propil-pirazol-3-il)metanamina	 (1-metilsulfonil-4-piperidil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A149	 *N*-metil-1-(5-metil-2-propil-pirazol-3-il)metanamina	 [1-(difluorometilsulfonil)-4-piperidil]metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A150	 *N*-metil-1-(5-metil-2-propil-pirazol-3-il)metanamina	 ácido 2-[4-(aminometil)fenil]acético	 4,5,6-trifluoropirimidina

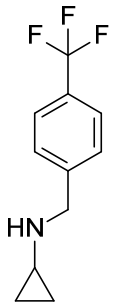
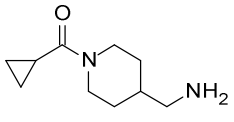
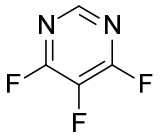
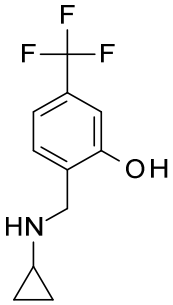
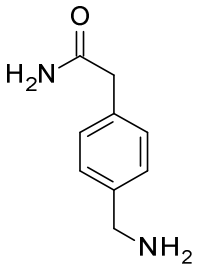
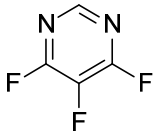
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A156	 *N*-[(4-cloro-3-metoxi-fenil)metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A157	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 (6-metilpiridazin-3-il)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

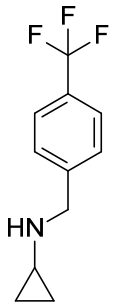
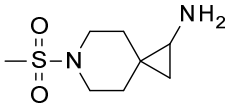
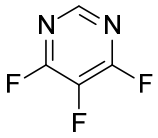
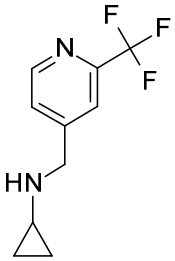
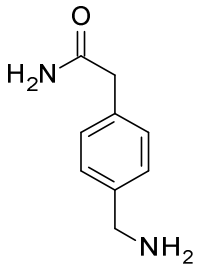
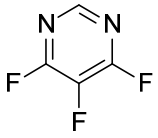
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A158	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 (1-metilsulfonilpirrolidin-3-il)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A159	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 (5-metilpirazin-2-il)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

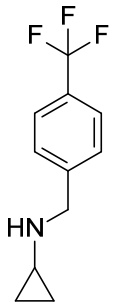
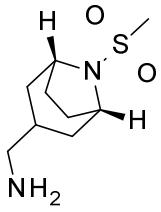
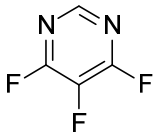
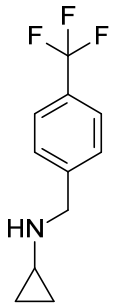
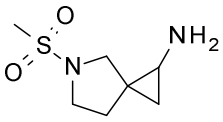
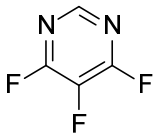
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A160	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 (1-metilsulfonilazetidin-3-il)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A161	 *N*-[[3-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

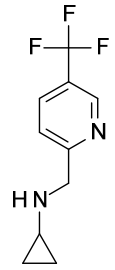
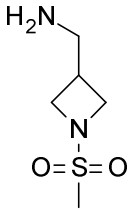
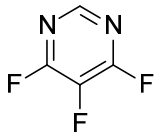
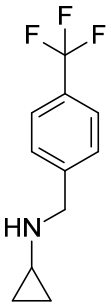
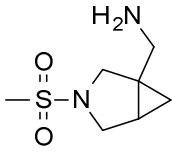
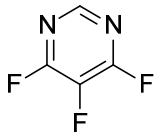
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A162	 7-[(ciclopropilamino)metil]-4H-1,4-benzoxazin-3-ona	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A163	 3-[(ciclopropilamino)metil]benzonitrilo	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

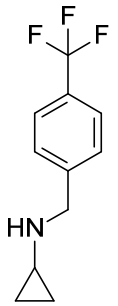
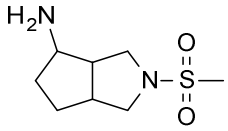
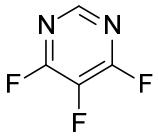
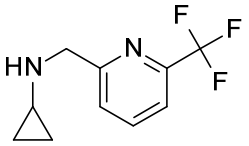
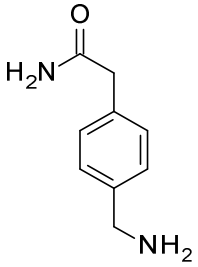
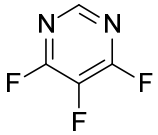
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A165	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 1-(1-metilsulfonil-4-piperidil)ciclopropanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A166	 N-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]ciclopropanamina	 (1-metilsulfonilpirrolidin-3-il)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

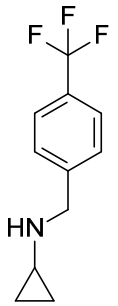
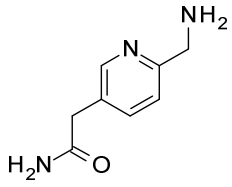
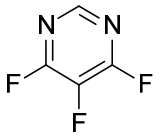
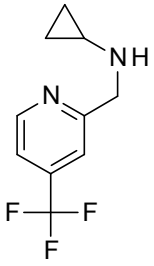
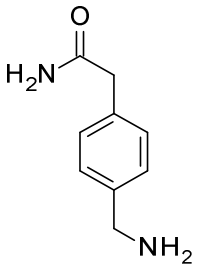
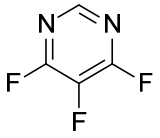
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A167	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 [4-(aminometil)-1-piperidil]-ciclopropil-metanona	 4,5,6-trifluoropirimidina
A168	 2-[(ciclopropilamino)metil]-5-(trifluorometil)fenol	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

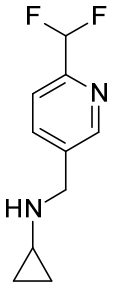
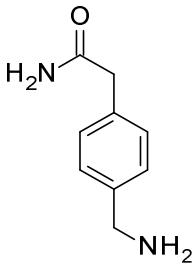
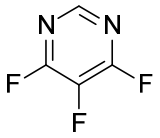
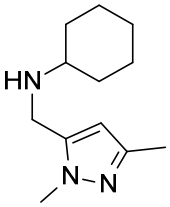
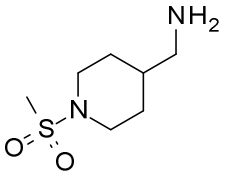
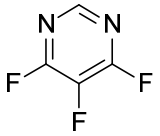
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A169	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 6-metilsulfonil-6-azaspiro[2.5]octan-2-amina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A170	 v	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

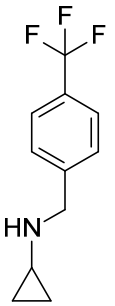
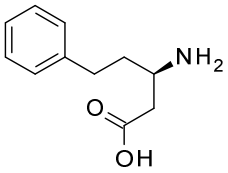
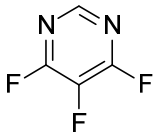
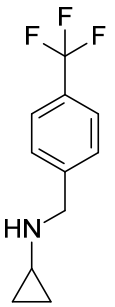
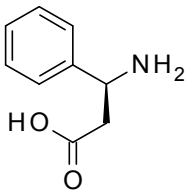
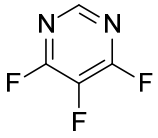
Ej. No.	Amina libre (1)	Amina libre (2)	Compuesto aromático fluorado
A171	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 [(1S,5R)-8-metilsulfonil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A172	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 6-metilsulfonil-6-azaspiro[2.4]heptan-2-amina	 4,5,6-trifluoropirimidina

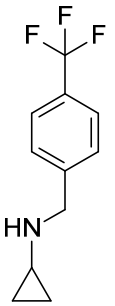
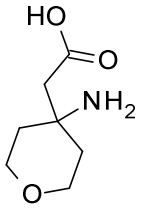
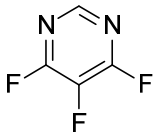
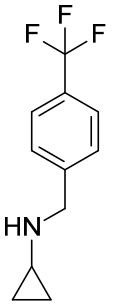
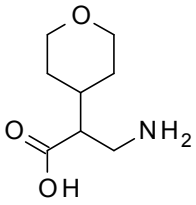
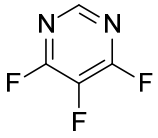
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A173	 N-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]ciclopropanamina	 (1-metilsulfonilazetidin-3-il)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A174	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 (3-metilsulfonil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-5-il)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

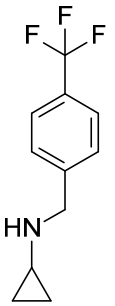
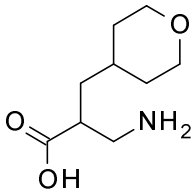
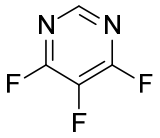
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A175	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 2-metilsulfonil-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-amina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A176	 N-[[6-(trifluorometil)-2-piridil]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A177	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 2-[6-(aminometil)-3-piridil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A178	 N-[[4-(trifluorometil)-2-piridil]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina

Ej. No.	Amina libre (1)	Amina libre (2)	Compuesto aromático fluorado
A179	 N-[[6-(difluorometil)-3-piridil]metil]ciclopropanamina	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A180	 N-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)metil]ciclohexanamina	 (1-metilsulfonil-4-piperidil)metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina

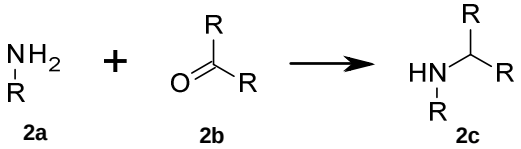
Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A181	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 ácido (3R)-3-amino-5-fenil-pentanoico	 4,5,6-trifluoropirimidina
A182	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 ácido (3S)-3-amino-3-fenil-propanoico	 4,5,6-trifluoropirimidina

Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A183	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 ácido 2-(4-aminotetrahidropiran-4-il)acético	 4,5,6-trifluoropirimidina
A184	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 ácido 3-amino-2-tetrahidropiran-4-il-propanoico	 4,5,6-trifluoropirimidina

Ej. No.	**Amina libre (1)**	**Amina libre (2)**	**Compuesto aromático fluorado**
A185	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina	 ácido 2-(aminometil)-3-tetrahidropiran-4-il-propanoico	 4,5,6-trifluoropirimidina

Síntesis de aminas libres seleccionadas:

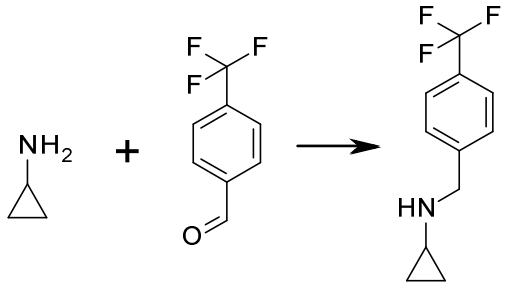
Las dialquilaminas se sintetizaron usando el siguiente método general 2:



Una amina primaria **2a**, por ejemplo, ciclopropanamina, se acopló a un compuesto de carbonilo **2b**, por ejemplo, 4-(trifluorometil)benzaldehído, después de tratamiento con un agente reductor adecuado, por ejemplo, $NaBH_3CN$ o $NaBH(OAc)_3$, en un disolvente adecuado, por ejemplo, DCM o tetrahidrofurano (THF), con adición de un ácido apropiado, por ejemplo, AcOH. Se consiguió la conversión a **2c** normalmente mediante agitación a temperatura ambiente

durante la noche. La reacción se puede controlar, por ejemplo, mediante cromatografía en capa fina. La reacción se puede controlar, por ejemplo, mediante cromatografía en capa fina. Se obtuvo el producto deseado tras la elaboración, por ejemplo, mediante extracción con EtOAc, lavado con agua a un pH adecuado y salmuera, secado con un agente de secado adecuado, por ejemplo, Na_2SO_4, y purificación mediante cromatografía en columna (CC) ultrarrápida usando una combinación de eluyente apropiada con un material de columna adecuado, por ejemplo, heptano/EtOAc o DCM/MeOH en gel de sílice, o recristalización en un disolvente o mezcla disolvente adecuado, por ejemplo, tolueno/heptano.

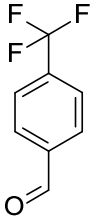
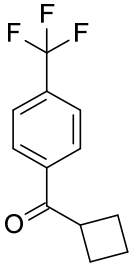
Ejemplo de uso del método 2 para preparar N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina

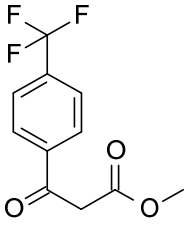
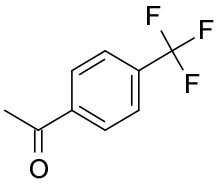
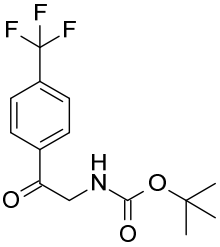
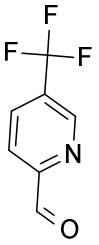


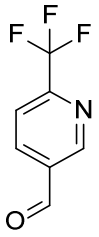
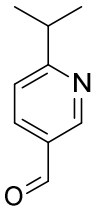
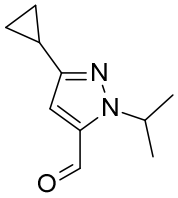
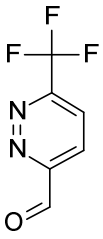
Ciclopropanamina (202 mg, 2.0 mmol) y 4-(trifluorometil)benzaldehído (348 mg, 2.0 mmol) se disolvieron en 5 ml de DCM y se añadieron 2 gotas de AcOH. La mezcla se agitó durante 15 min a ta, y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (424 mg, 4.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se vertió sobre una solución de HCl 1 M, se lavó con

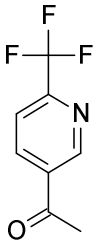
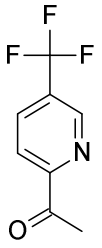
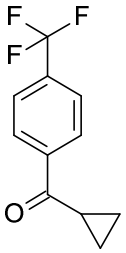
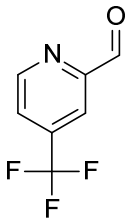
EtOAc, se basificó con NaOH 4 M, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se concentró al vacío y se purificó mediante CC ultrarrápida (eluyente: heptano/EtOAc, en gel de sílice), proporcionando *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina (316 mg, 73%).

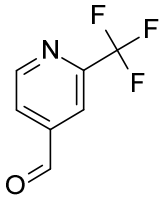
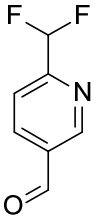
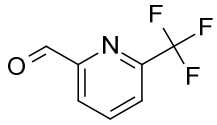
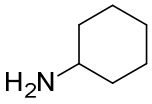
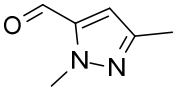
El Método general 2 se usó para preparar las siguientes dialquilaminas, usando los materiales de partida mostrados:

Amina primaria	**Carbonilo**	**Amina primaria**	**Carbonilo**
 ciclopropanamina	 4-(trifluorometil)benzaldehído	 Ciclopropanamina	 ciclobutil-[4-(trifluorometil)fenil]metanona

Amina primaria	**Carbonilo**	**Amina primaria**	**Carbonilo**
 Ciclopropanamina	 3-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo	 Ciclopropanamina	 1-[4-(trifluorometil)fenil]etanona
 Ciclopropanamina	 *N*-[2-oxo-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]carbamato de terc-butilo	 Ciclopropanamina	 5-(trifluorometil)piridina-2-carbaldehído

Amina primaria	**Carbonilo**	**Amina primaria**	**Carbonilo**
 Ciclopropanamina	 6-(trifluorometil)piridina-3-carbaldehído	 Ciclopropanamina	 6-isopropilpiridina-3-carbaldehído
 Ciclopropanamina	 5-ciclopropil-2-isopropil-pirazol-3-carbaldehído	 Ciclopropanamina	 6-(trifluorometil)piridazina-3-carbaldehído

Amina primaria	**Carbonilo**	**Amina primaria**	**Carbonilo**
 Ciclopropanamina	 1-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etanona	 Ciclopropanamina	 1-[5-(trifluorometil)-2-piridil]etanona
 ciclopropanamina	 ciclopropil-[4-(trifluorometil)fenil]metanona	 ciclopropanamina	 4-(trifluorometil)piridina-2-carbaldehído

Amina primaria	**Carbonilo**	**Amina primaria**	**Carbonilo**
 ciclopropanamina	 2-(trifluorometil)piridina-4-carbaldehído	 ciclopropanamina	 6-(difluorometil)piridina-3-carbaldehído
 ciclopropanamina	 6-(trifluorometil)piridina-2-carbaldehído	 ciclohexanamina	 2,5-dimetilpirazol-3-carbaldehído

N-((2-(trifluorometil) pirimidin-5-il) metil) ciclopropanamina

A una solución de ácido 2-(trifluorometil) pirimidina-5-carboxílico (700 mg, 3.64 mmol, 1 eq) en THF seco (10 ml) a 0°C se añadió dimetilsulfuro de borano en THF (828 mg, 10.92 mmol, 3 eq), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se

agitó durante 3 horas más a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua (2 x 40 ml), salmuera (40 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó. El compuesto bruto se purificó mediante CC ultrarrápida (eluyente: EtOAc/éter de petróleo, con gel de sílice) para dar (2-(trifluorometil) pirimidin-5-il) metanol (Compuesto-2) (260 mg, 40 %) en forma de un líquido de color amarillo.

A una solución de (2-(trifluorometil) pirimidin-5-il) metanol (0.26 g, 1.46 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C se añadió clorocromato de piridinio (PCC, 0.53 g, 2.48 mmol, 1,0 eq), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (30 ml) y se filtró a través de un lecho de celite usando CH_2Cl_2 (50 ml). El filtrado se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para dar 2-(trifluorometil) pirimidina-5-carbaldehído (100 mg, 39 %) en forma de un líquido de color amarillo. Se usó el producto bruto tal cual sin purificación adicional.

A una solución de 2-(trifluorometil)pirimidina-5-carbaldehído (100 mg, 0.568 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió ciclopropanamina (38 mg, 0.68 mmol, 1,2 eq), AcOH (0.5 ml), tamices moleculares en polvo 4 Å (50 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se añadió $Na(OAc)_3BH$ (240 mg, 1.36 mmol, 2 eq)

y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (25 ml), agua (25 ml), salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó. El compuesto bruto se purificó mediante CC ultrarrápida (eluyente: EtOAc/éter de petróleo, con gel de sílice) para dar *N*-((2-(trifluorometil) pirimidin-5-il) metil) ciclopropanamina (100 mg, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

[4-(1H-Tetrazol-5-ilmetil)ciclohexil]metanamina

Al ácido 4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]ciclohexanocarboxílico (0.84 g, 3.2 mmol), una solución de BH_3-THF en THF (16 ml, 1 M) se añadió lentamente. A continuación, se dejó la reacción agitando durante 2.5 horas, se concentró al vacío, y el residuo se agitó con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 30 ml) durante 20 min. Se añadió acetato de etilo, y la mezcla se dejó en agitación durante 10 min más. Las fases se separaron, la fase EtOAc se concentró al vacío, y el producto bruto del mismo se purificó mediante CC ultrarrápida (eluyente: EtOAc/heptano, con gel de sílice) proporcionando *N*-[[4 (hidroximetil)ciclohexil]metil]carbamato de terc-butilo (0.76 g, rendimiento cuantitativo).

El *N*-[[4-(hidroximetil)ciclohexil]metil]carbamato de terc-butilo (0.60 g, 2.5 mmol) se disolvió en DCM (20 ml), se añadieron a la solución Et_3N (1 ml) y cloruro de metanosulfonilo, y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La concentración a presión reducida proporcionó un sólido, que se mezcló con agua y EtOAc. La fase EtOAc se separó y se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. La filtración y concentración al vacío de la fase EtOAc proporcionó un sólido, que se disolvió en DMSO seco (10 ml). Se añadió cianuro de potasio (0,36 g, 5,5 mmol) se añadió y la reacción se calentó a 90 °C durante 4 horas. La reacción bruta se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante CC ultrarrápida (eluyente: EtOAc/heptano, con gel de sílice) proporcionando *N*-[[4-(cianometil)ciclohexil]metil]carbamato de terc-butilo (0.57 g, rendimiento del 88%).

A una solución de *N*-[[4-(cianometil)ciclohexil]metil]carbamato de terc-butilo (160 mg, 0.60 mmol) en nitrobenceno se añadieron cloruro de trietilamonio (160 mg, 1.2 mmol) y azida de sodio (91 mg, 1.4 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 105 °C durante 11 horas usando irradiación de microondas. Se añadió algo más de ácida de sodio (40 mg, 0.7 mmol) y la reacción se calentó durante 45 min más a 105 °C con

irradiación de microondas. La reacción se extrajo con agua y la fase acuosa se lavó con éter, se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase EtOAc se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío y finalmente se purificó mediante CC ultrarrápida (eluyente: EtOAc/heptano, con gel de sílice) proporcionando *N*-[[4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)ciclohexil]metil]carbamato de terc-butilo (33 mg, rendimiento del 18%).

El *N*-[[4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)ciclohexil]metil]carbamato de terc-butilo (33 mg, 0.11 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 1 ml), y la reacción se agitó durante 2 horas. La concentración de la mezcla de reacción proporcionó 2,2,2-trifluoroacetato de [4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)ciclohexil]metilamonio que se usó sin purificación adicional. Usando un equivalente extra de la base del Método general 1, se obtuvo [4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)ciclohexil]metanamina in situ durante la reacción.

N-((4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)metanosulfonamida

A una solución de 4-(aminometil) tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo (0.5 g, 3.57 mmol) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.4 g, 3.57 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución acuosa

saturada de ácido cítrico (30 ml), agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó. El Compuesto bruto se purificó mediante CC ultrarrápida (eluyente: EtOAc/éter de petróleo, con gel de sílice) para dar *N*-((4-cianotetrahidro-2*H*-piran-4-il) metil) metanosulfonamida (370 mg, 48 %) en forma de un líquido de color amarillo.

Una suspensión de *N*-((4-cianotetrahidro-2*H*-piran-4-il) metil) metanosulfonamida (0.32 g, 1.46 mmol), Ni Raney (0.82 g, 9.54 mmol), NH_4OH (0.1 ml) en MeOH (6.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se secó con Na_2SO_4, anhidro, se filtró y se evaporó para dar *N*-((4-(aminometil) tetrahidro-2H-piran-4-il) metil) metanosulfonamida (200 mg, 62 %). Se usó el producto bruto tal cual sin purificación adicional.

4-(aminometil)-1-(metilsulfonil) piperidin-4-ol

A una solución de 1-(metilsulfonil) piperidin-4-ona (1 g, 5,64 mmol) en AcOH (10 ml) se añadió KCN (0.55 g, 8.57 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (40 ml), agua (50 ml), salmuera (40 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y

se evaporó. El Compuesto bruto se purificó mediante CC ultrarrápida (eluyente: EtOAc/éter de petróleo, con gel de sílice) para dar 4-hidroxi-1-(metilsulfonil) piperidina-4-carbonitrilo (500 mg, 43 %) en forma de un líquido de color amarillo.

Una suspensión de 4-hidroxi-1-(metilsulfonil) piperidina-4-carbonitrilo (500 mg, 2.45 mmol), Ni Raney (1.35 g, 15.92 mmol), NH_4OH (0.12 ml) en MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó. El producto bruto se trituró con dietil éter para dar 4-(aminometil)-1-(metilsulfonil) piperidin-4-ol (200 mg, 39 %) en forma de un jarabe de color amarillo pálido.

2-(5-(aminometil)piridin-2-il)acetamida

A una solución de ácido 5-cianopicolínico (1 g, 6.75 mmol) en THF seco (10 ml) a -15°C se añadió Et_3N (0.68 g, 6.75 mmol), cloroformiato de etilo (0.73 g, 6.75 mmol), y la mezcla se agitó durante 16 horas a -15°C. Se añadió éter (15 ml), $TMSCHN_2$ (1.54 g, 13,5 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche mientras volvía a temperatura ambiente. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (40 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y

se evaporó. La diazacetona se disolvió en dioxano:H_2O (1:1) (10 ml), se añadió AgCOOPh (cat), y la mezcla se agitó a 100°C durante 16 horas. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó. El compuesto bruto se purificó mediante trituración con éter (10 ml) y pentano (50 ml) para dar ácido 2-(5-cianopiridin-2-il) acético (350 mg, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo.

A una disolución de ácido 2-(5-cianopiridin-2-il)acético (0,35 g, 2.16 mmol) en DMF (3 ml) se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC, 0.82 g, 4.32 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt, 0.58 g, 4.32 mmol), DIPEA (1.16 ml, 6.48 mmol), NH_4Cl (0.17 g, 3.24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completar, la mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La combinación de extractos se lavó con agua (40 ml), salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó. El Compuesto bruto se purificó mediante CC ultrarrápida (eluyente: MeOH/DCM) para dar 2-(5-cianopiridin-2-il) acetamida (190 mg, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Una solución de 2-(5-cianopiridin-2-il) acetamida (190 mg, 1.18 mmol), Ni Raney (0.65 g, 7.67 mmol), NH_4OH (0.05 vol) en MeOH (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se secó con Na_2SO_4, anhidro, se filtró y se evaporó para dar 2-(5-(aminometil) piridin-2-il) acetamida (80 mg, 41 %) en forma de un sólido de color amarillo.

(6-(metilsulfonil) piridin-3-il) metanamina

Una suspensión de 6-(metilsulfonil) nicotinonitrilo (500 mg, 2.74 mmol), Ni Raney (1.51 g, 17.85 mmol), NH_4OH (0.12 ml) en MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar (6-(metilsulfonil)piridin-3-il)metanamina (450 mg) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó el producto bruto tal cual sin purificación adicional.

N-[4-(aminometil)fenil]-1,1-difluoro-metanosulfonamida

El *N*-[(4-aminofenil)metil]carbamato de terc-butilo (222 mg, 1.0 mmol) se disolvió en 5 ml de DCM seco, y la solución se enfrió a -78°C. Se añadió piridina (0.24 µl, 3,0 mmol), seguido por una adición lenta de una solución de cloruro de difluorometanosulfonilo (150 mg, 1.0 mmol) en 5

ml de DCM. La mezcla se agitó durante la noche mientras volvía a temperatura ambiente, se vertió sobre H_2O, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se purificó mediante CC ultrarrápida (eluyente: heptano/EtOAc, en gel de sílice), proporcionando *N*-[[4-(difluorometilsulfonilamino)fenil]metil]carbamato de terc-butilo. El producto se disolvió en 2 ml de DCM y se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (2 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, después se concentró al vacío, y el clorhidrato de *N*-[4-(aminometil)fenil]-1,1-difluoro-metanosulfonamida se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (55 mg, 23%).

Usando el mismo protocolo, se prepararon los siguientes compuestos: 1-(1-metilsulfonil-4-piperidil)ciclopropanamina, 6-metilsulfonil-6-azaspiro[2.5]octan-2-amina, [(1S,5R)-8-metilsulfonil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]metanamina, 6-metilsulfonil-6-azaspiro[2.4]heptan-2-amina, (3-metilsulfonil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-5-il)metanamina y 2-metilsulfonil-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-amina.

N-(5-(aminometil)-3-fluoropiridin-2-il) metanosulfonamida

Una suspensión de 5-bromo-3-fluoropiridin-2-amina (2 g, 10.58 mmol), K_4FeCN_6 (1.78 g, 4.23 mmol) y 1,8-diazabicicloundec-7-ene (DBU, 399 mg, 2.64 mmol) en *t*BuOH:H_2O (1:1) (20 ml) se desgasificó durante 15 min.

Después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0.61 g, 0.529 mmol) y la mezcla se agitó a 85°C durante 16 horas. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El Compuesto bruto se purificó mediante CC ultrarrápida (eluyente: MeOH/DCM, con gel de sílice) para dar 6-amino-5-fluoronicotinonitrilo (600 mg, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

A una solución de 6-amino-5-fluoronicotinonitrilo (600 mg, 4.37 mmol) en piridina (6 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.5 g, 4.37 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (40 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El Compuesto bruto se purificó mediante CC ultrarrápida (eluyente: MeOH/DCM, con gel de sílice) para dar *N*-(5-ciano-3-fluoropiridin-2-il) metanosulfonamida (350 mg, 37 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

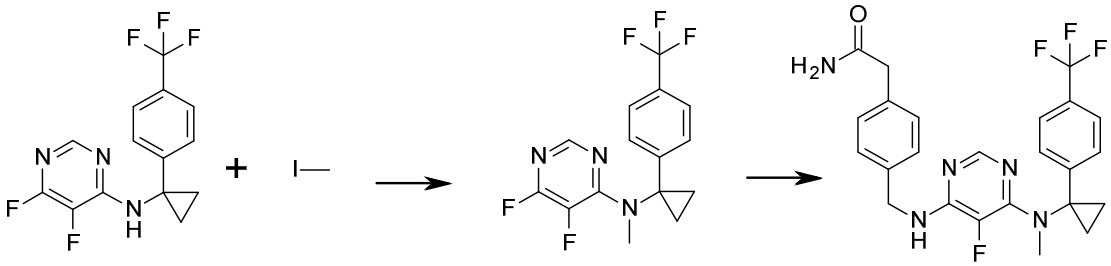
Una suspensión de *N*-(5-ciano-3-fluoropiridin-2-il) metanosulfonamida (350 mg, 1.627 mmol), Ni Raney (0.9 g, 10.58 mmol), NH_4OH (0.1 ml) en MeOH (6.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró con un lecho de celite, el filtrado se

secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó. El producto bruto se trituró con DCM:pentano (1:5) para dar *N*-(5-(aminometil)-3-fluoropiridin-2-il) metanosulfonamida (130 mg, 36 %) en forma de un sólido de color crema.

5-(aminometil) pirimidin-2-amina

Una suspensión de 2-aminopirimidina-5-carbonitrilo (0.4 g, 3.33 mmol), Ni Raney (1.8 g, 21.7 mmol), NH_4OH (0.2 ml) en MeOH (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar 5-(aminometil) pirimidin-2-amina (300 mg, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Síntesis del Ejemplo n.º ***A81****:*

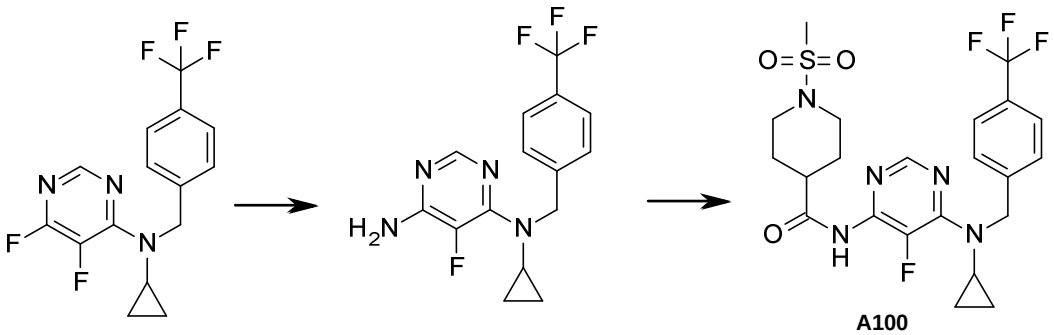


A81

5,6-Difluoro-*N*-[1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil]pirimidin-4-amina (100 mg, 0.32 mmol), preparado usando el Método 1, se disolvió en 1 ml de DMF seco y se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 13 mg, 0.34 mg). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente hasta que cesó el desprendimiento de gases (30 min). Se añadió yoduro de metilo (45 mg, 0,34 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre H_2O, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto bruto se disolvió en 2 ml de DMSO seco y se añadieron 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida (56 mg, 0,34 mmol) y DIPEA (0,12 ml, 0,7 mmol). La mezcla se calentó a 100°C en un horno microondas durante 30 min, se vertió sobre H_2O, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se concentró al vacío y se purificó mediante CC ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 6H), 4.57 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.61 – 1.42 (m, 4H). *m/z* 474 (M+H).

Síntesis del Ejemplo n.º ***A100:***



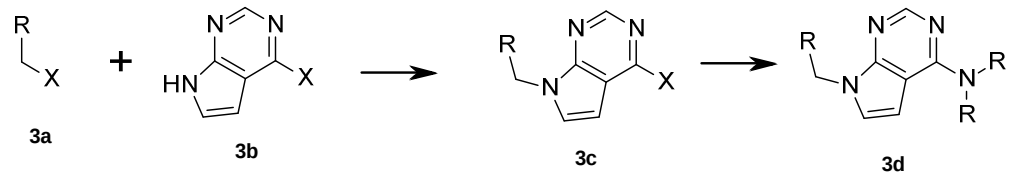
A100

N-Ciclopropil-5,6-difluoro-*N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidin-4-amina (100 mg, 0.3 mmol), preparado usando el Método 1, se disolvió en 1 ml de DMSO. Se añadieron cloruro de amonio (22 mg, 0,4 mmol) y DIPEA (0,14 ml, 0,08 mmol), y la mezcla se calentó a 100°C

durante 2 horas. La mezcla se vertió sobre una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío, proporcionando *N*4-ciclopropil-5-fluoro-N4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina (40 mg, 41%). El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

N-Ciclopropil-5-fluoro-4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidina-4,6-diamina (33 mg, 0.1 mmol), ácido 1-metilsulfonilpiperidina-4-carboxílico (21 mg, 0.1 mmol), hexafluorofosfato de [dimetilamino(triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-dimetil-amonio (HATU, 38 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (40 µl, 0.2 mmol) se disolvieron en DMSO seco (1 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 3 días. La mezcla se vertió sobre una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se concentró al vacío y se purificó mediante CC ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.11 – 3.00 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.86 – 2.80 (m, 4H), 2.76 – 2.62 (m, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.93 – 1.76 (m, 3H), 0.94 – 0.84 (m, 2H), 0.84 – 0.76 (m, 2H). *m/z* 516 (M+H).

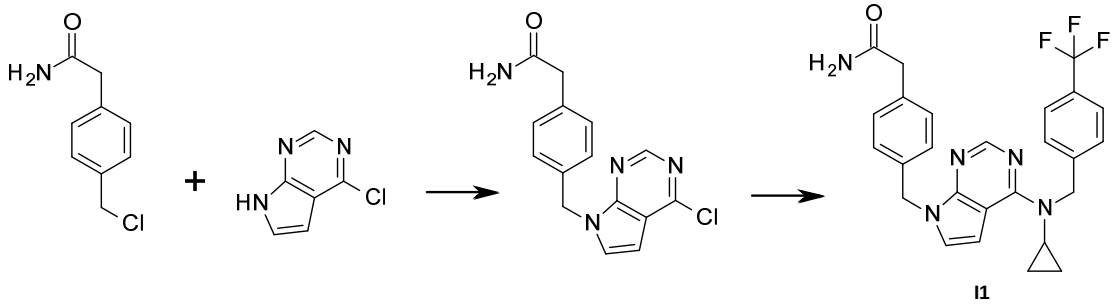
Método general 3



Una pirrolopirimidina halogenada **3b**, por ejemplo 6-cloro-7-deazapurina, se *N*-alquiló mediante la adición de un haluro de alquilo **3a**, por ejemplo [3-(bromometil)oxetan-3-il]metanol, y una base apropiada en un disolvente adecuado, por ejemplo, carbonato de cesio en dioxano seco, o hidruro de sodio en tetrahidrofurano seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta finalización de la reacción, de forma típica durante la noche. La reacción se puede controlar, por ejemplo, mediante cromatografía en capa fina. La reacción se puede controlar, por ejemplo, mediante cromatografía en capa fina. Se obtuvo el producto deseado tras la elaboración, por ejemplo, mediante extracción con EtOAc, lavado con agua a un pH adecuado y salmuera, secado con un agente de secado adecuado, por ejemplo, Na_2SO_4, y purificación mediante cromatografía en columna (CC) ultrarrápida usando una combinación de eluyente apropiada con un material de columna adecuado, por ejemplo, heptano/EtOAc o DCM/MeOH en gel de sílice, o recristalización en un disolvente o mezcla disolvente adecuado, por ejemplo, tolueno/heptano. La sustitución aromática nucleófila del halógeno sobre el compuesto intermedio **3c** se consiguió mediante la adición de un bloque de construcción que contiene un grupo amino libre, por

ejemplo, 2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidina, y una base adecuada en un disolvente apropiado, por ejemplo, carbonato de cesio en DMSO seco. La reacción se consiguió mediante irradiación de microondas a temperaturas elevadas durante un periodo de tiempo, por ejemplo, a 100-150 °C durante 1-4 horas. La reacción se puede controlar, por ejemplo, mediante cromatografía en capa fina. El compuesto deseado **3d** se obtuvo tras elaboración, por ejemplo, mediante extracción con EtOAc, lavado con agua a un pH adecuado y salmuera, secado con un agente de secado adecuado, por ejemplo, Na2SO4, y purificación mediante cromatografía en columna (CC) ultrarrápida usando una combinación de eluyentes adecuada sobre un material de columna adecuado, por ejemplo, heptano/EtOAc o DCM/MeOH en gel de sílice, o recristalización en un disolvente o mezcla disolvente adecuado, por ejemplo, tolueno/heptano.

Uso del Método general 3 para preparar el Ejemplo n.º ***I1****:*



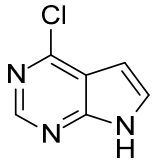
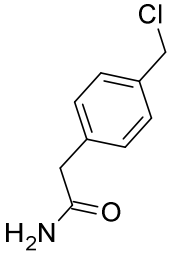
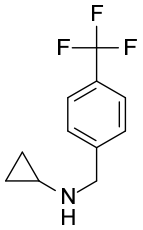
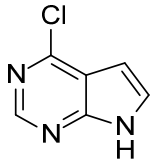
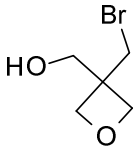
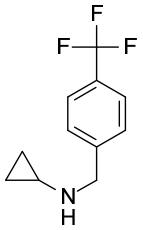
I1

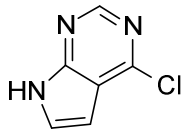
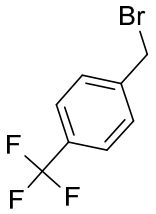
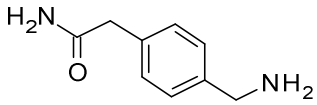
Una suspensión de 2-(4-(clorometil) fenil) acetamida (1.2 g, 6.54 mmol) 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 g, 6.54 mmol), Cs_2CO_3 (4.26 g, 13.08 mmol) en DMF (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de

que se completara, la mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo, el sólido se eliminó por filtración y se lavó con dietil éter (50 ml) para dar 2-(4-((4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)fenil)acetamida (1.1 g, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Una solución de 2-(4-((4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)fenil)acetamida (Gemma-pirrolopirimidina) (500 mg, 1.66 mmol), *N*-(4-(trifluorometil)bencil)ciclopropanamina (358 mg, 1.66 mmol) y DIPEA (0.89 ml, 4.98 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó a 150°C durante 4 horas en condiciones de microondas. Tras completar, la mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La combinación de extractos se lavó con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en fase invertida (acetato de amonio 0.01 M en agua:ACN) para dar 2-(4-((4-(ciclopropil (4-(trifluorometil) bencil) amino)-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-7-il)metil) fenil)acetamida (75 mg) en forma de un sólido de color crema. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.36 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (s, 4H), 6.92 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.31 (s a, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.08 (dt, *J* = 3.5, 6.9 Hz, 1H), 1.02 - 0.86 (m, 4H). *m/z* 480 (M+H).

El Método general 3 se usó para preparar los siguientes números de ejemplo, usando los materiales de partida mostrados:

Ej. No.	**Pirrolopirimidina halogenada**	**Haluro de alquilo**	**Amina libre**
I1	 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	 2-[4-(clorometil)fenil]acetamida	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina
A56	 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	 [3-(bromometil)oxetan-3-il]metanol	 *N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]ciclopropanamina

Ej. No.	**Pirrolopirimidina halogenada**	**Haluro de alquilo**	**Amina libre**
A164	 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno	 2-[4-(aminometil)fenil]acetamida

Síntesis de 2-[4-(clorometil)fenil]acetamida

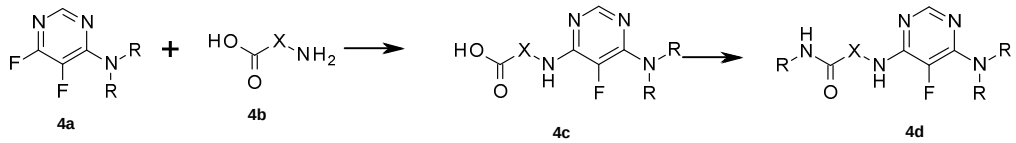
A una solución de ácido 2-(4-(hidroximetil) fenil) acético (20 g, 120.48 mmol) en MeOH: tolueno (1: 1) (200 ml) a 0°C se añadió (trimetilsilil)diazometano ($TMSCHN_2$, 27.51 g, 240 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se completara, el disolvente se evaporó y el compuesto bruto se purificó mediante CC ultrarrápida (eluyente: EtOAc/éter de petróleo, en gel de sílice) para obtener 2-(4-(hidroximetil) fenil) acetato de metilo (18 g, 83 %) en forma de un sólido de color crema.

A una solución de 2-(4-(hidroximetil) fenil) acetato de metilo (3.4 g, 1.87 mmol) en MeOH (10 vol) se añadió una solución acuosa de NH_3 (34 ml), y la mezcla se calentó a 90°C durante 16 horas en un tubo precintado. Después de que se completara, la mezcla de reacción se dejó a temperatura

ambiente, y se filtró para dar 2-(4-(hidroximetil) fenil) acetamida (1.1 g, 35 %) en forma de un sólido de color crema.

A una solución de 2-(4-(hidroximetil) fenil) acetamida (2 g, 12.12 mmol), Et_3N (5.1 ml, 36.36 mmol) en DMF (20 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (1.5 ml, 18.18 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara, la mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo y el sólido se filtró para obtener 2-(4-(clorometil) fenil) acetamida (1.2 g, 54 %) en forma de un sólido de color crema.

Método general 4

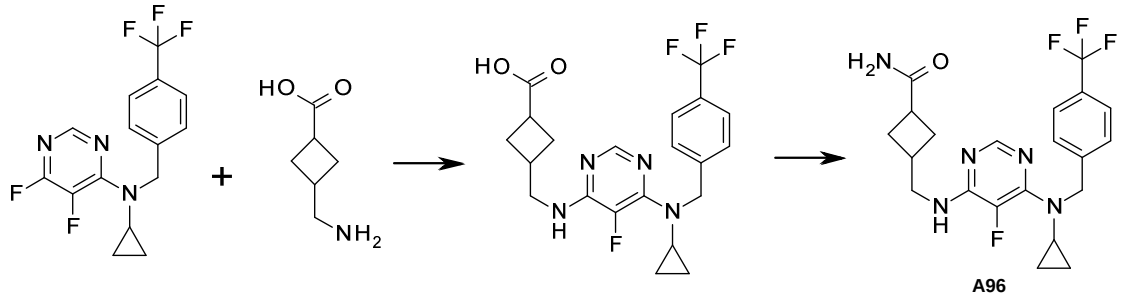


Una pirimidina halogenada **4a**, por ejemplo *N*-ciclopropil-5,6-difluoro-*N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil] pirimidin-4-amina, se acopló con un aminoácido **4b**, por ejemplo ácido 3-(aminometil)ciclobutanocarboxílico, tras el tratamiento con una base adecuada en un disolvente apropiado, por ejemplo, DIPEA o carbonato de cesio en DMSO o DMF seco, con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo, por ejemplo, a 80-150 °C durante 1 hora. La reacción se puede controlar, por ejemplo, mediante cromatografía en capa fina. La reacción se puede controlar, por ejemplo, mediante cromatografía en capa fina. Se obtuvo el producto deseado tras la elaboración, por ejemplo,

mediante extracción con EtOAc, lavado con agua a un pH adecuado y salmuera, secado con un agente de secado adecuado, por ejemplo, Na_2SO_4, y purificación mediante cromatografía en columna (CC) ultrarrápida usando una combinación de eluyente apropiada con un material de columna adecuado, por ejemplo, heptano/EtOAc o DCM/MeOH en gel de sílice, o recristalización en un disolvente o mezcla disolvente adecuado, por ejemplo, tolueno/heptano. El ácido carboxílico libre **4c** se convirtió en **4d** tras acilación con un compuesto que contiene amina libre, por ejemplo, cloruro de amonio, después del tratamiento con un reactivo de acoplamiento o mezcla de reactivos de acoplamiento, por ejemplo, HATU o EDC/HOAt, y una base adecuada, por ejemplo, DIPEA, en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF o DMSO. Se consiguió la conversión a **4d** normalmente mediante agitación a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se puede controlar, por ejemplo, mediante cromatografía en capa fina. La reacción se puede controlar, por ejemplo, mediante cromatografía en capa fina. Se obtuvo el producto deseado tras la elaboración, por ejemplo, mediante extracción con EtOAc, lavado con agua a un pH adecuado y salmuera, secado con un agente de secado adecuado, por ejemplo, Na_2SO_4, y purificación mediante cromatografía en columna (CC) ultrarrápida usando una combinación de eluyente apropiada con un material de columna adecuado, por ejemplo, heptano/EtOAc o DCM/MeOH en

gel de sílice, o recristalización en un disolvente o mezcla disolvente adecuado, por ejemplo, tolueno/heptano. Los compuestos en los que **4d** contiene un ácido protegido con terc-butilo, por ejemplo, 2-[[2-[4-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]tetrahidropiran-4-il]acetil]amino]acetato de terc-butilo, se pueden hidrolizar por tratamiento con un ácido adecuado, por ejemplo, HCl en dioxano, antes de la purificación.

*Uso del Método general 4 para preparar el Ejemplo n.º **96**:*



A96

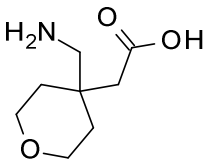
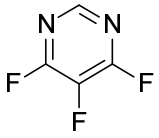
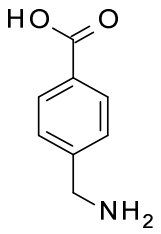
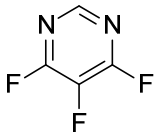
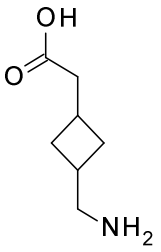
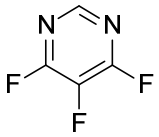
N-Ciclopropil-5,6-difluoro-*N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirimidin-4-amina (100 mg, 0.3 mmol), preparado usando el Método 1, se disolvió en 2 ml de DMSO seco. Se añadieron ácido 3-(aminometil)ciclobutanocarboxílico (39 mg, 0.3 mmol) y DIPEA (0.11 ml, 0,6 mmol), y la mezcla se calentó a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa de $KHSO_4$ al 10%, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío, proporcionando ácido 3-[[6-[ciclopropil-[[4-

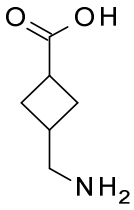
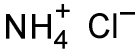
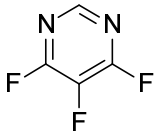
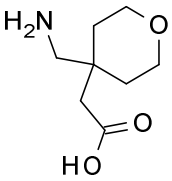
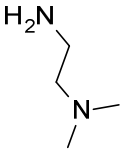
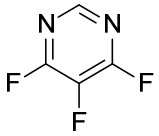
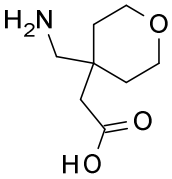
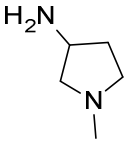
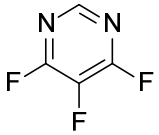
(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]ciclobutanocarboxílico (68 mg, 52%).

El ácido 3-[[[6-[ciclopropil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]ciclobutanocarboxílico bruto (66 mg, 0.15 mmol), HATU (57 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (60 µl, 0.3 mmol) se disolvieron en DMF seco (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió sobre una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se concentró al vacío y se purificó mediante CC ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.17 – 7.00 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.43 – 3.38 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 2H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 1H), 2.16 – 1.97 (m, 2H), 1.90 – 1.74 (m, 2H), 0.78 – 0.61 (m, 4H). *m/z* 438 (M+H).

El Método general 4 se usó para preparar los siguientes números de ejemplo, usando los materiales de partida mostrados:

Ej. No.	**Aminoácido**	**Amina**	**Compuesto aromático fluorado**

Ej. No.	**Aminoácido**	**Amina**	**Compuesto aromático fluorado**
A80	 ácido 2-[4-(aminometil)tetrahidropiran-4-il]acético	 metanamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A84	 ácido 4-(aminometil)benzoico	 cianamida	 4,5,6-trifluoropirimidina
A95	 ácido 2-[3-(aminometil)ciclobutil]acético	 cloruro de amonio	 4,5,6-trifluoropirimidina

Ej. No.	**Aminoácido**	**Amina**	**Compuesto aromático fluorado**
A96	 ácido 3-(aminometil)ciclobutanocarboxílico	 cloruro de amonio	 4,5,6-trifluoropirimidina
A151	 ácido 2-[4-(aminometil)tetrahidropiran-4-il]acético	 N',N'-dimetiletano-1,2-diamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A152	 ácido 2-[4-(aminometil)tetrahidropiran-4-il]acético	 1-metilpirrolidin-3-amina	 4,5,6-trifluoropirimidina

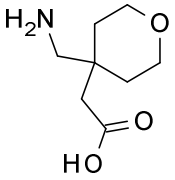
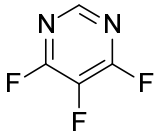
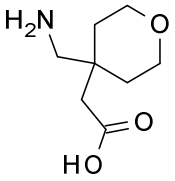
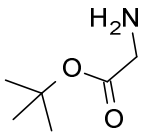
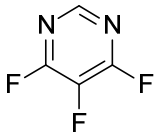
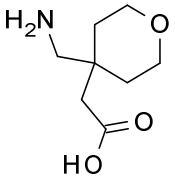
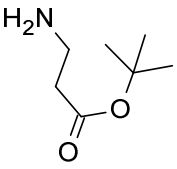
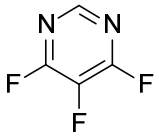
Ej. No.	**Aminoácido**	**Amina**	**Compuesto aromático fluorado**
A153	 ácido 2-[4-(aminometil)tetrahidropiran-4-il]acético	 N',N'-dimetilpropano-1,3-diamina	 4,5,6-trifluoropirimidina
A154	 ácido 2-[4-(aminometil)tetrahidropiran-4-il]acético	 2-aminoacetato de terc-butilo	 4,5,6-trifluoropirimidina
A155	 ácido 2-[4-(aminometil)tetrahidropiran-4-il]acético	 3-aminopropanoato de terc-butilo	 4,5,6-trifluoropirimidina

Tabla de datos de RMN ^{1}H y de MS para los compuestos de los ejemplos.

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
T1	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.01 – 2.85 (m, 1H), 0.88 – 0.66 (m, 4H).
I1	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.36 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (s, 4H), 6.92 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.31 (s a, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.08 (dt, *J* = 3.5, 6.9 Hz, 1H), 1.02 - 0.86 (m, 4H).
X	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.9 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.80 (q, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.44 – 3.22 (m, 3H), 2.97 – 2.81 (m, 1H), 2.23 – 2.06 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.71-1.52 (m, 1H), 1.40 – 1.23 (m, 2H), 1.21-1.00 (m, 2H), 0.83 – 0.65 (m, 4H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A1	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 4H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.95 – 2.86 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 0.77 – 0.64 (m, 4H).
A2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.68 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.90-2.87 (m, 1H), 0.80-0.75 (m, 2H), 0.75-0.70 (m, 2H).
A3	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 5.64 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.77 – 2.63 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.69-0.50 (m, 3H), 0.33 – 0.19 (m, 1H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A4	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 4H), 7.24 (s, 2H), 5.24 (s, 3H), 4.95 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.04 – 3.93 (m, 1H), 3.86 – 3.74 (m, 2H), 3.68 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 1H).
A5	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 3H), 3.18 – 2.49 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 2H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.76 – 0.68 (m, 2H).
A6	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.68 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.86 (m, 1H), 0.82 – 0.66 (m, 4H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A7	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.60 – 3.49 (m, 2H), 3.23 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.71 – 2.57 (m, 2H), 1.81 – 1.65 (m, 3H), 1.28 – 1.07 (m, 2H), 0.77 – 0.63 (m, 4H).
A8	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 3.01 – 2.87 (m, 3H), 2.22 – 2.04 (m, 4H), 0.89 – 0.67 (m, 4H).
A9	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.87 – 7.81 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 0.86 – 0.77 (m, 2H), 0.77 – 0.69 (m, 2H), 0.59 – 0.44 (m, 4H).
A11	m/z 466 (M+H)

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A12	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.02 – 3.88 (m, 2H), 3.44 – 3.27 (m, 4H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 1.99 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 1.40 – 1.19 (m, 2H), 0.87 – 0.62 (m, 4H).
A13	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.70-4.68 (m, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.82 – 1.64 (m, 1H), 1.36 – 1.17 (m, 1H), 1.05 – 0.81 (m, 2H), 0.74-0.68 (m, 3H), 0.54-0.45 (m, 3H), 0.30 (s, 1H).
A14	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.44 – 7.30 (m, 6H), 5.14 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.74 – 4.67 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.03 – 2.83 (m, 1H), 0.87 – 0.63 (m, 4H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A15	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 4H), 7.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.83 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H), 4.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.28 – 1.95 (m, 4H), 1.64 (dq, *J* = 10.4, 5.9, 5.5 Hz, 2H).
A16	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (s, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 4H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 5.92 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.32 (qd, *J* = 15.6, 7.7 Hz, 2H), 2.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 0.76 – 0.49 (m, 3H), 0.29 (s, 1H).
A17	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (q, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 5.56 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.66 – 2.52 (m, 1H), 2.34 – 2.08 (m, 2H), 2.09 – 1.85 (m, 3H), 1.74 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 0.62 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 0.53 – 0.38 (m, 2H), 0.05 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A18	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.12 – 7.00 (m, 4H), 4.76 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 0.98 – 0.84 (m, 1H), 0.35 – 0.22 (m, 2H) , 0.05 – 0.01 (m, 2H).
A19	m/z 448 (M+H)
A20	m/z 464 (M+H)
A21	m/z 423 (M+H)
A22	m/z 469 (M+H)
A23	m/z 485 (M+H)
A24	m/z 462 (M+H)
A25	m/z 448 (M+H)
A26	m/z 427 (M+H)
A27	m/z 480 (M+H)
A28	m/z 427 (M+H)
A29	m/z 455 (M+H)
A30	m/z 457 (M+H)
A31	m/z 517 (M+H)
A32	m/z 437 (M+H)
A33	m/z 465 (M+H)
A34	m/z 473 (M+H)
A35	m/z 475 (M+H)
A36	m/z 481 (M+H)

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A37	m/z 509 (M+H)
A38	m/z 448 (M+H)
A39	m/z 442 (M+H)
A40	m/z 417 (M+H)
A41	m/z 418 (M+H)
A42	m/z 406 (M+H)
A43	m/z 453 (M+H)
A44	m/z 475 (M+H)
A45	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.73 (m, 1H), 5.27 – 5.16 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.79 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.93 – 3.85 (m, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 2H).
A47	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.83 (s, 1H), 7.71 - 7.53 (m, 5H), 7.41 (s a, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 4H), 7.08 (m, 1H), 6.83 (s a, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.00 - 2.84 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.29 (s, 9H), 0.94 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.62 (m, 1H), 0.49 (m, 2H), 0.07 (m, 1H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A49	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.73 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.91 (ddd, *J* = 2.9, 9.0, 12.0 Hz, 2H), 3.72 (td, *J* = 4.5, 12.1 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.88 (dt, *J* = 2.9, 6.6 Hz, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 0.82 - 0.69 (m, 4H).
A52	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (dd, *J* = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 3H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 4H), 6.54 (dd, *J* = 2.5, 1.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.65 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.16 (s, 1.5H), 3.15 (s, 1.5H). **NB**: los picos a 3.16 ppm y 3.15 ppm proceden de isómeros conformacionales
A53	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H), 5.33 (s a, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.81 - 0.66 (m, 4H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A54	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 7.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 7.40 (s a, 1H), 7.26 - 7.09 (m, 6H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.50 (br d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.97 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.77 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.78 - 0.59 (m, 4H).
A55	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 3H), 5.39 - 5.28 (s a, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.67 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 0.79 - 0.70 (m, 4H).
A56	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.27 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.95 (s a, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.63 - 4.54 (m, 4H), 4.46 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.07 (dt, *J* = 3.1, 6.9 Hz, 1H), 1.00 - 0.85 (m, 4H).
A57	m/z 570 (M+H)

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A58	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 3H), 7.54 – 7.39 (m, 3H), 7.25 – 7.12 (m, 5H), 6.84 (s, 1H), 6.53 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.51 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.11 (s, 1.5H), 3.10 (s, 1.5H). **NB**: Los picos a 3.10 ppm y 3.11 ppm proceden de isómeros conformacionales
A59	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 4H), 0.88 – 0.65 (m, 4H).
A60	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 0.87 – 0.75 (m, 2H), 0.75 – 0.64 (m, 2H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A61	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.18 – 3.11 (m, 3H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.79 – 2.72 (m, 2H), 1.76 – 1.58 (m, 5H), 1.58 – 1.43 (m, 1H), 1.03 – 0.78 (m, 4H), 0.78 – 0.56 (m, 4H).
A62	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 2.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.85 – 1.65 (m, 4H), 1.62 – 1.43 (m, 2H), 1.08 – 0.84 (m, 5H), 0.77 – 0.62 (m, 4H).
A63	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.98 (s a, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 4H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.53 - 1.47 (m, 2H), 0.86 - 0.77 (m, 2H), 0.73 (s a, 2H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A64	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 – 7.23 (m, 4H), 4.88 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 0.88 – 0.66 (m, 4H).
A65	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 3H), 7.27 – 7.14 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 0.70 – 0.59 (m, 4H).
A66	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.19 (m, 7H), 4.88 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 0.84 – 0.67 (m, 4H).
A67	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 5H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 0.73 – 0.60 (m, 5H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A68	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.75 – 4.65 (m, 2H), 4.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.60 (s, 1.5H), 3.15 (s, 1.5H), 3.13 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **NB**: Los picos a 3.15 ppm y 3.13 ppm proceden de isómeros conformacionales.
A69	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.15 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.66 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.07 (dt, *J* = 2.4, 12.0 Hz, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.62 (dt, *J* = 4.9, 12.7 Hz, 2H), 0.85 - 0.71 (m, 4H).
A72	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.18 – 3.08 (m, 2H), 3.08 – 2.94 (m, 2H), 2.89 – 2.77 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.10 – 1.91 (m, 4H), 0.84 – 0.75 (m, 1H), 0.75 – 0.56 (m, 4H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A73	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 5.62 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.84 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.73 - 2.60 (m, 3H), 1.90 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.47 - 1.32 (m, 2H), 0.75 - 0.64 (m, 1H), 0.63 - 0.48 (m, 2H), 0.25 (m, 1H).
A74	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (s, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.71 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.69 (m, 1H), 0.60 (m, 2H), 0.27 (m, 1H).
A75	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.00 (s a, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.76 - 3.64 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 1.59 (m, 4H), 0.85 - 0.67 (m, 4H).
A76	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.72 – 7.55 (m, 6H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 0.86 – 0.67 (m, 4H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A77	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.51 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 1H), 0.71 – 0.63 (m, 2H), 0.63 – 0.53 (m, 2H).
A78	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 2.2, 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.24 - 7.23 (m, 1H), 7.24 (s a, 1H), 7.17 (s a, 1H), 5.33 (s a, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.90 (dt, *J* = 2.9, 6.8 Hz, 1H), 0.83 - 0.75 (m, 2H), 0.71 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H).
A79	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.14 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.89 - 3.68 (m, 4H), 3.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.94 (tt, *J* = 3.5, 6.7 Hz, 1H), 2.54 (s, 2H), 1.66 - 1.48 (m, 4H), 0.89 - 0.72 (m, 4H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A80	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (br d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 4H), 3.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.59 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.24 (s, 2H), 1.41 (m, 4H), 0.78 - 0.64 (m, 4H).
A81	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 6H), 4.57 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.61 – 1.42 (m, 4H).
A82	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 4H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 0.87 – 0.67 (m, 4H).
A83	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.66 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 5.43 - 5.29 (s a, 2H), 5.08 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.68 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.90 (tdd, *J* = 3.5, 6.8, 10.1 Hz, 1H), 0.86 - 0.78 (m, 2H), 0.72 (s a, 2H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A84	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.91 – 7.83 (m, 3H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 – 7.41 (m, 4H), 4.88 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 0.88 – 0.69 (m, 4H).
A85	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.89 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 1H), 7.20 (q, *J* = 8.1 Hz, 4H), 6.82 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.05 (m, 2H), 0.72 (m, 4H).
A88	m/z 497 (M+H)
A89	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.23 (s a, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.91 (dt, *J* = 2.9, 6.8 Hz, 1H), 0.84 - 0.70 (m, 4H).
A90	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 4H), 5.74 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.62 (s, 3H), 4.54 – 4.40 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.85 – 2.73 (m, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.94 – 0.76 (m, 4H), 0.76 – 0.66 (m, 2H), 0.66 – 0.56 (m, 2H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A91	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 0.86 – 0.66 (m, 4H).
A92	m/z 453 (M+H)
A93	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.64 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 2.2, 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 5.39 (s a, 2H), 5.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.92 (qt, *J* = 3.5, 6.8 Hz, 1H), 0.87 - 0.78 (m, 2H), 0.71 (br d, *J* = 1.5 Hz, 2H).
A95	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.22 – 6.96 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 3.31 – 3.23 (m, 2H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.36 (h, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.22 – 2.00 (m, 3H), 1.91 – 1.64 (m, 2H), 1.47 – 1.27 (m, 1H), 0.78 – 0.61 (m, 4H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A96	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.17 – 7.00 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.43 – 3.38 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 2H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 1H), 2.16 – 1.97 (m, 2H), 1.90 – 1.74 (m, 2H), 0.78 – 0.61 (m, 4H).
A97	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.46 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 2.2, 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.33 (s a, 2H), 5.03 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.67 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.04 (td, *J* = 6.9, 13.9 Hz, 1H), 2.84 (dt, *J* = 3.1, 6.7 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.85 - 0.69 (m, 4H).
A98	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.88 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17-7.07 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.44 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 0.72-0.65 (m, 4H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A99	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.23 - 8.09 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (s a, 1H), 7.42 (s a, 1H), 7.20 (q, *J* = 8.1 Hz, 4H), 6.85 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.11 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 0.75 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H).
A100	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.11 – 3.00 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.86 – 2.80 (m, 4H), 2.76 – 2.62 (m, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.93 – 1.76 (m, 3H), 0.94 – 0.84 (m, 2H), 0.84 – 0.76 (m, 2H).
A101	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.20 (m, 8H), 5.42 (s , 1H), 5.14 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.70 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.98 – 2.82 (m, 1H), 0.91 – 0.64 (m, 4H).
A102	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 3H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 5.42 (s ,2H), 5.16 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.70 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 0.88 – 0.66 (m, 4H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A103	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (q, *J* = 8.2 Hz, 4H), 6.84 (s, 1H), 5.48 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.55 – 4.47 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 1.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.74 – 0.55 (m, 3H), 0.24 – 0.11 (m, 1H).
A104	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.70 – 7.36 (m, 3H), 7.20 (q, *J* = 8.2 Hz, 4H), 6.84 (s, 1H), 5.46 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.95 – 2.81 (m, 1H), 1.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.76 – 0.55 (m, 3H), 0.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).
A105	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.66 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.46 - 6.09 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.68 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.91 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 0.88 - 0.68 (m, 4H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A106	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.24 (s, 2H), 6.68 (s a, 1H), 6.44 - 6.11 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.68 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.07 (dt, *J* = 2.9, 6.8 Hz, 1H), 0.85 - 0.71 (m, 4H).
A107	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.47 – 7.30 (m, 4H), 7.22 (q, *J* = 8.2 Hz, 4H), 6.83 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 0.82 – 0.71 (m, 2H), 0.63 – 0.52 (m, 2H).
A108	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.84 (dd, *J* = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.25 (s a, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 0.85 - 0.71 (m, 4H).
A109	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 10.54 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 - 7.54 (m, 4H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 0.76 - 0.65 (m, 4H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A110	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 0.89 - 0.82 (m, 2H), 0.77 - 0.71 (m, 2H).
A111	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.16 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.14 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 0.83 - 0.67 (m, 4H).
A112	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 2.2, 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 5.45 - 5.28 (m, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.70 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 0.88 - 0.80 (m, 2H), 0.76 - 0.69 (m, 2H).

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A113	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 2.4, 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 5.34 (s a, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.70 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 0.85 - 0.70 (m, 4H).
A114	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.20 (dd, *J* = 2.4, 8.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.91 (s a, 1H), 4.94 - 4.85 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 0.91 - 0.81 (m, 2H), 0.78 - 0.71 (m, 2H).
A115	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 2.4, 8.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 2.2, 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.89 (s a, 1H), 5
A118	m/z 430 (M+H)
A119	m/z 410 (M+H)
A120	m/z 460 (M+H)
A121	m/z 430 (M+H)
A122	m/z 464 (M+H)

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A123	m/z 438 (M+H)
A124	m/z 446 (M+H)
A125	m/z 464 (M+H)
A126	m/z 448 (M+H)
A127	m/z 483 (M+H)
A128	m/z 444 (M+H)
A129	m/z 441 (M+H)
A130	m/z 489 (M+H)
A131	m/z 457 (M+H)
A132	m/z 468 (M+H)
A133	m/z 526 (M+H)
A134	m/z 469 (M+H)
A135	m/z 426 (M+H)
A136	m/z 426 (M+H)
A137	m/z 429 (M+H)
A138	m/z 408 (M+H)
A139	m/z 440 (M+H)
A140	m/z 461 (M+H)
A141	m/z 397 (M+H)
A142	m/z 542 (M+H)
A143	m/z 474 (M+H)
A144	m/z 481 (M+H)
A145	m/z 452 (M+H)
A147	m/z 509 (M+H)

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A148	m/z 454 (M+H)
A149	m/z 490 (M+H)
A150	m/z 427 (M+H)
A151	m/z 553 (M+H)
A152	m/z 565 (M+H)
A153	m/z 567 (M+H)
A154	m/z 540 (M+H)
A155	m/z 554 (M+H)
A156	m/z 470 (M+H)
A157	m/z 433 (M+H)
A158	m/z 488 (M+H)
A159	m/z 433 (M+H)
A160	m/z 474 (M+H)
A161	m/z 473 (M+H)
A162	m/z 477 (M+H)
A163	m/z 431 (M+H)
A164	^{1}H RMN (300MHz, CDCl3) δ = 8.42 (s, 1H), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 4H), 6.91 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.41 - 5.20 (m, 3H), 4.86 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H)
A165	m/z 528 (M+H)
A166	m/z 489 (M+H)
A167	m/z 492 (M+H)

Ej. No.	**Datos de RMN^{1}H o MS**
A168	m/z 490 (M+H)
A169	m/z 514 (M+H)
A170	m/z 475 (M+H)
A171	m/z 528 (M+H)
A172	m/z 500 (M+H)
A173	m/z 475 (M+H)
A174	m/z 500 (M+H)
A175	m/z 514 (M+H)
A176	m/z 475 (M+H)
A177	m/z 475 (M+H)
A178	m/z 475 (M+H)
A179	m/z 457 (M+H)
A180	m/z 494 (M+H)
A181	m/z 503 (M+H)
A182	m/z 475 (M+H)
A183	m/z 469 (M+H)
A184	m/z 483 (M+H)
A185	m/z 497 (M+H)

Evaluación biológica

La actividad de los compuestos se evaluó usando un ensayo de polarización de fluorescencia (FP) y, un ensayo indicador RORγ (también denominado como ensayo Gal4). El ensayo FP es un ensayo in vitro que controla la unión en el interior del bolsillo de unión del ligando. Los ensayos

RORγ y Th17 (otro ensayo adecuado) son ambos ensayos basados en células que controlan la actividad funcional del compuesto de ensayo.

Los compuestos divulgados en el presente documento también se evaluaron en dos modelos diferentes de la enfermedad in vivo en ratones: modelo de la encefalitis autoinmunitaria experimental (EAE) (un modelo animal de la esclerosis múltiple), y modelo de artritis inducida por colágeno (CIA) (un modelo animal de la artritis reumatoide).

Ensayo de polarización de fluorescencia (FP)

Un tampón que contiene HEPES 10 mM, NaCl 150 mM, DTT 1 mM, detergente Pluronic F-127 al 0,05% (todos de Sigma), y RORγt humano 100 nM (dominio de unión a ligando obtenido de Crelux (Planegg, Alemania), lote n.º PC5032-1) se complementó con 1 µl de compuestos de ensayo diluidos en DMSO al 100%. El volumen total fue de 25 µl, en una OptiPlate de color negro Perkin Elmer. Como control negativo, se usó 1 µl de DMSO. Las muestras se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min, seguido por adición de 5 µl de la sonda diluida en tampón de ensayo a una concentración de 125 nM (la concentración final de la sonda es de 25 nM). La sonda es un ligando RORγt marcado de forma fluorescente (TAMRA) de Nuevolution con un peso molecular total de 910 g/mol como se muestra en el gráfico A de la figura 1. El gráfico (B) de la figura 2 muestra que la señal de polarización aumenta con el aumento de la

concentración de RORγt (LBD) humana, usando una concentración de sonda marcada con TAMRA de 50 nM. El gráfico (C) de la figura 2 muestra el inhibidor de RORγt SR2211 (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-fluoro-4'-((4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)propan-2-ol; véase Kumar *et al*, ACS Chem. Biol., 2012, **7** (4), pp 672–677) inhibe la unión de la sonda a RORγt con un valor CI50 de 0,36 µM, que es cercano al valor indicado en la bibliografía. La placa se incubó durante 10 min a temperatura ambiente y se leyó la fluorescencia de polarizada mediante un lector de placas Envision 2102 (Perkin Elmer) con el módulo óptico TAMRA FP instalado.

Ensayo Th17 (otro ensayo adecuado)

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de capas leucocitarias de voluntarios humanos sano usando el kit Ficoll paque PLUS (GE Healthcare, n.º cat. 17-1440-02), según las instrucciones del fabricante. Se aislaron linfocitos T CD4+ no expuestos con el kit Naive CD4+ T cell, humano (Milteny Biotec, n.º cat. 130-094-131). Se realizaron las siguientes modificaciones en el protocolo del fabricante: 1) La incubación con Biotin-Antibody Cocktail y Anti-Biotin MicroBeads se prolongó a 30 minutos, y 2) Las células se lavaron con 40 ml de tampón Miltenyi. Diferenciación de los linfocitos Th17 en placas de 96 pocillos revestidas con anti-CD3 (BD Pharmingen, 5 µg/ml) (400,000 células/pocillo, 160 µl de

RPMI 1640 + suero de feto de ternera al 10 %) que contiene 5 µg/ml de anti-CD28 (BD Pharmingen), 10 ng/ml de IL-2 (R&D Systems), 2.5 ng/ml de TGFβ-1 (R&D Systems), 20 ng/ml de IL-1β (R&D Systems), 20 ng/ml de IL-6 (R&D Systems), 30 ng/ml de IL-23 (R&D Systems), 2.5 µg/ml de anti-IL-4 (R&D Systems) y 1 µg/ml de anti-IFNγ (R&D Systems) y con compuesto de ensayo durnte la diferenciación completa (o vehículo, DMSO al 0,1% para control). Los compuestos de ensayo se analizaron por triplicado, se diluyeron 1000 veces en medio (concentración final en DMSO diluido al 0.1%). Se incubaron durante siete días a 37°C, 5 % CO_2, 95% de humedad, y el 2-fluoro-4'-[[4-(4-piridinilmetil)-1-piperazinil]metil]-α,α-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-metanol (SR2211 Calbiochem, n.º cat. 557353) se usó como control positivo. Como control negativo, Las células se diferenciaron en Th0 con 5 µg/ml de anti-CD28 (BD Pharmingen), 10 ng/ml de IL-2 (R&D Systems), 2 µg/ml anti-IL4 (R&D Systems) y 2 µg/ml de anti-IFNγ (R&D Systems) como control negativo. Los niveles de IL-17 en el sobrenadante se midieron con ELISA (R&D Systems).

RORγ Ensayo indicador (Gal4)

Se realizaron ensayos funcionales basados en RORγ usando un producto de ensayo comercialmente disponible (INDIGO Biosciences, State College, PA, EE.UU.; n.º de producto IB04001). Las células indicadoras RORγ son células HEK293t las células transfectadas con un vector que

proporciona un nivel elevado de expresión constitutiva de una proteína híbrida compuesta del dominio de unión a la levadura Gal4-DNA unido al dominio de unión al ligando de RORγ humano, y un segundo vector que comprende el ADNc de la luciferasa de luciérnaga vinculada funcionalmente a la secuencia de activación anterior (UAS) de Gal4 de levadura. Se preparó una suspensión de células indicadoras RORγ usando el protocolo y el medio de cultivo provisto en el producto del kit, y 100 µl de la suspensión de células indicadoras se dispensó a continuación en los pocillos de una placa de 96 pocillos tratados con colágeno. Se prepararon disoluciones madre concentradas de los compuestos de ensayo en DMSO, a continuación se diluyeron adicionalmente usando medio proporcionado en el kit para generar un medio de tratamiento ' de concentración 2x'. 100 µl de medio para cada correspondiente concentración de tratamiento se dispensó por en pocillos por triplicado, combinándose de esta forma con las células indicadoras. Todas las formulaciones de medio contenían suero de feto de ternera al 10% purificado con carbón activo, pero por otra parte es propiedad de INDIGO Biosciences. Las concentraciones de tratamiento finales para cada compuesto de ensayo fueron 1,000 nM y 100 nM, cada uno con 0.1% de DMSO residual. Los controles del tratamiento independiente fueron medios suplementados con vehículo (DMSO al 0.1%) para determinar el nivel constitutivo de actividad RORγ en

las células indicadoras, y la referencia, agonista inverso del ácido ursólico (concentración final, 6,000 nM a 8.2 nM en decrementos de 3 veces) para establecer una respuesta a la dosis de agonista inverso como control negativo. Las placas de ensayo se introdujeron en una incubadora a 37°C, 5% CO_2, 85% de humedad durante 24 horas. A continuación se descartaron los medios de tratamiento, se añadieron a cada pocillo 100 µl de reactivo de detección de luciferasa, y se cuantificaron las unidades relativas de luz (URL) de cada pocillo de ensayo usando un luminómetro de lectura de placas. Los valores de URL +/- desviación estándar se calcularon para todos los conjuntos de tratamiento, seguido por los cálculos de veces de reducción: [URL $promedio_{Vehículo}$ / RLU $promedio_{Comp.\ ensayo}$]. Se calculó el porcentaje de reducción en la actividad de RORγ en respuesta a los tratamientos con el compuesto de ensayo: [100*(1-[URL $pro_{Comp.\ ensayo}$ / URL $pro_{Vehículo}$)] donde la reducción mínima teórica (0% de reducción) se deriva solamente del tratamiento solamente con vehículo, sin tratamiento con el compuesto. En algunos aspectos, puede ser de interés proporcionar compuestos con una modulación selectiva de RORγ, por ejemplo compuestos que son selectivos para RORγ respecto de RORα, compuestos que son selectivos para RORγ respecto de RORβ, compuestos que son selectivos para RORγ respecto de RORα y RORβ a la vez. También puede ser de interés proporcionar compuestos que sean selectivos para

RORγ respecto de otros receptores de hormonas nucleares, tales como CAR1, FXR, GR, LXRα, LXRβ, PPARα, PXR, RARα, RXRα, TRα, VDR. Es evidente para el experto en la materia que estos receptores de hormonas nucleares son simplemente ejemplos, y que la selectividad respecto de otros receptores nucleares también puede ser de su interés. Puede ser de interés, por ejemplo, proporcionar compuestos que modulan RORγ y uno o más receptores de hormonas nucleares adicionales, así como compuestos que modulan tanto RORγ como RORα, o RORγ y RORβ. También puede ser interesante proporcionar compuestos que modulan RORγ, y simultáneamente RORα y RORβ, así como compuestos que modulan tanto RORγ y uno o más receptores de hormonas nucleares adicionales tales como CAR1, FXR, GR, LXRα, LXRβ, PPARα, PXR, RARα, RXRα, TRα, VDR. Es evidente para el experto en la materia que estos receptores de hormonas nucleares son simplemente ejemplos, y que dicha modulación de incluso otros receptores nucleares también puede ser de su interés. Mediante la sustitución del dominio de unión al ligando de otro receptor de hormonas nucleares para el dominio de unión al ligando de RORγ, el ensayo indicador (Gal4) se puede modificar para proporcionar datos de actividad de los compuestos contra dicho otros receptores hormonales nucleares. Los expertos en la materia sabrán cómo realizar dicha modificación. Al comparar la actividad frente a RORγ con la actividad frente a otros receptores de hormonas

nucleares en este ensayo, se puede establecer la selectividad de un compuesto frente a RORγ en comparación con dicho otro receptor de hormonas nucleares. Se puede decir que un compuesto es selectivo para RORγ, en comparación con otro receptor de hormonas nucleares, si la actividad del compuesto frente a RORγ es mayor de 5, 10, 20, o 100 veces mayor para RORγ que para dicho otro receptor nuclear. El(los) compuesto(s) o composición(ones) farmacéutica(s) descrito(s) en el presente documento pueden modular la actividad de un recepto RORγ en mayor medida de lo que modula la actividad de los receptores RORα y/o RORβ.

Los resultados del ensayo de polarización de fluorescencia (FP), y ensayo indicadorγ (Gal4) se muestran en las Tablas 2-4 siguiente.

Tabla 2. Datos de actividad de los compuestos de ejemplo obtenidos a partir del ensayo de polarización de polarización de fluorescencia (FP).

Ejemplo. No.	**Intervalo de actividad FP (nM)**	**Ejemplo. No.**	**Intervalo de actividad FP (nM)**
T1	<500	**A96**	<10000
x	<500	**A97**	<500
I1	<500	**A98**	<500
A1	<1000	**A99**	<10000
A2	<500	**A100**	<10000
A3	<500	**A101**	<500

Ejemplo. No.	**Intervalo de actividad FP (nM)**	**Ejemplo. No.**	**Intervalo de actividad FP (nM)**
A4	<2000	**A102**	<500
A5	<1000	**A103**	<1000
A6	<500	**A104**	<1000
A7	<500	**A105**	<10000
A8	<500	**A106**	<10000
A9	<500	**A107**	<1000
A11	<500	**A108**	<2000
A12	<1000	**A109**	<500
A13	<500	**A110**	<2000
A14	<500	**A111**	<1000
A15	<500	**A112**	<2000
A16	<500	**A113**	<10000
A17	<2000	**A114**	<500
A18	<500	**A115**	<500
A19	<500	**A118**	<500
A20	<2000	**A119**	<2000
A21	<1000	**A120**	<500
A22	<500	**A121**	<500
A23	<500	**A122**	<500
A24	<500	**A123**	<10000
A25	<500	**A124**	<500
A26	<500	**A125**	<500
A27	<1000	**A126**	<500

Ejemplo. No.	**Intervalo de actividad FP (nM)**	**Ejemplo. No.**	**Intervalo de actividad FP (nM)**
A28	<1000	**A127**	<500
A29	<500	**A128**	<500
A30	<500	**A129**	<500
A31	<500	**A130**	<500
A32	<500	**A131**	<500
A33	<500	**A132**	<10000
A34	<500	**A133**	<2000
A35	<500	**A134**	<2000
A36	<500	**A135**	<10000
A37	<500	**A136**	<2000
A38	<500	**A137**	<500
A39	<500	**A138**	<500
A40	<1000	**A139**	<2000
A41	<500	**A140**	<10000
A42	<500	**A141**	<2000
A43	<1000	**A142**	<500
A44	<500	**A143**	<500
A45	<2000	**A144**	<10000
A47	<10000	**A145**	<500
A49	<500	**A147**	<500
A52	<500	**A148**	<500
A53	<500	**A149**	<500
A54	<500	**A150**	<2000

Ejemplo. No.	**Intervalo de actividad FP (nM)**	**Ejemplo. No.**	**Intervalo de actividad FP (nM)**
A55	<500	**A151**	<1000
A56	<500	**A152**	<10000
A57	<500	**A153**	<10000
A58	<500	**A154**	<2000
A59	<500	**A155**	<1000
A60	<500	**A156**	<500
A61	<500	**A157**	<500
A62	<500	**A158**	<500
A63	<500	**A159**	<500
A64	<500	**A160**	<500
A65	<500	**A161**	<500
A66	<500	**A162**	<500
A67	<500	**A163**	<500
A68	<500	**A164**	<1000
A69	<500	**A165**	<500
A72	<10000	**A166**	<10000
A73	<500	**A167**	<500
A74	<500	**A168**	<500
A75	<500	**A169**	<500
A76	<500	**A170**	<500
A77	<500	**A171**	<500
A78	<500	**A172**	<2000
A79	<1000	**A173**	<10000

Ejemplo. No.	**Intervalo de actividad FP (nM)**	**Ejemplo. No.**	**Intervalo de actividad FP (nM)**
A80	<500	**A174**	<500
A81	<500	**A175**	<500
A82	<1000	**A176**	<500
A83	<500	**A177**	<2000
A84	<500	**A178**	<500
A85	<500	**A179**	<500
A88	<500	**A180**	<10000
A89	<500	**A181**	<500
A90	<500	**A182**	<10000
A91	<500	**A183**	<2000
A92	<10000	**A184**	<10000
A93	<2000	**A185**	<10000
A95	<1000		

Tabla 3. Datos de actividad de los compuestos de ejemplo obtenidos a partir del ensayo indicado RORγ (Gal4) a 1 μM.

Ejemplo. No.	**Intervalo de actividad de Gal4 a 1 μM (% de inhibición)**	**Ejemplo. No.**	**Intervalo de actividad de Gal4 a 1 μM (% de inhibición)**
T1	>80	**A79**	>20
x	>50	**A80**	>80
I1	>80	**A81**	>80

Ejemplo. No.	**Intervalo de actividad de Gal4 a 1 µM (% de inhibición)**	**Ejemplo. No.**	**Intervalo de actividad de Gal4 a 1 µM (% de inhibición)**
A1	>80	**A82**	>80
A2	>80	**A83**	>80
A3	>80	**A85**	>80
A4	>50	**A88**	>50
A5	>80	**A89**	>80
A6	>80	**A90**	>0
A7	>80	**A91**	>80
A8	>80	**A95**	>80
A9	>80	**A97**	>80
A11	>80	**A98**	>80
A12	>80	**A101**	>50
A13	>80	**A102**	>80
A14	>80	**A103**	>80
A15	>80	**A104**	>80
A16	>20	**A107**	>50
A17	>50	**A108**	>80
A18	>80	**A109**	>80
A19	>80	**A110**	>50
A20	>50	**A120**	>80
A42	>50	**A124**	>20
A49	>80	**A125**	>50
A52	>50	**A138**	>20

Ejemplo. No.	**Intervalo de actividad de Gal4 a 1 µM (% de inhibición)**	**Ejemplo. No.**	**Intervalo de actividad de Gal4 a 1 µM (% de inhibición)**
A53	>80	**A142**	>50
A54	>80	**A143**	>80
A55	>0	**A145**	>50
A56	>80	**A147**	>80
A57	>80	**A148**	>20
A58	>80	**A149**	>20
A59	>80	**A150**	>20
A60	>80	**A151**	>50
A61	>80	**A164**	>50
A62	>80	**A165**	>80
A63	>80	**A167**	>80
A64	>80	**A168**	>80
A65	>50	**A169**	>80
A66	>50	**A170**	>50
A67	>50	**A171**	>80
A68	>50	**A172**	>80
A73	>80	**A174**	>80
A74	>50	**A175**	>80
A75	>80	**A176**	>50
A76	>80	**A178**	>20
A77	>50	**A179**	>80
A78	>80	**A181**	>80

Tabla 4. Datos de actividad de los compuestos de ejemplo obtenidos a partir del ensayo indicado RORγ (Gal4) a 0.1 µM.

Ejemplo. No.	**Intervalo de actividad de Gal4 a 0.1 µM (% de inhibición)**	**Ejemplo. No.**	**Intervalo de actividad de Gal4 a 0.1 µM (% de inhibición)**
T1	>50	**A78**	>50
x	>20	**A80**	>20
I1	>80	**A81**	>50
A1	>20	**A82**	>20
A2	>80	**A83**	>50
A3	>50	**A85**	>50
A4	>0	**A88**	>0
A5	>20	**A89**	>80
A6	>80	**A91**	>80
A7	>80	**A95**	>20
A8	>50	**A97**	>50
A9	>20	**A98**	>50
A11	>50	**A101**	>50
A12	>20	**A102**	>80
A13	>20	**A103**	>0
A14	>50	**A104**	>50
A15	>20	**A107**	>0
A16	>0	**A108**	>20
A17	>20	**A109**	>0

Ejemplo. No.	**Intervalo de actividad de Gal4 a 0.1 µM (% de inhibición)**	**Ejemplo. No.**	**Intervalo de actividad de Gal4 a 0.1 µM (% de inhibición)**
A18	>50	**A110**	>0
A19	>20	**A120**	>20
A20	>20	**A124**	>0
A42	>20	**A125**	>0
A49	>80	**A138**	>0
A52	>0	**A142**	>0
A53	>80	**A143**	>20
A54	>50	**A145**	>0
A56	>80	**A147**	>50
A57	>50	**A148**	>0
A58	>20	**A151**	>0
A59	>80	**A164**	>20
A60	>0	**A165**	>50
A61	>20	**A167**	>50
A62	>80	**A168**	>50
A63	>80	**A169**	>80
A64	>50	**A170**	>20
A65	>20	**A171**	>80
A66	>20	**A172**	>20
A67	>20	**A174**	>20
A68	>0	**A175**	>50
A73	>80	**A176**	>0

Ejemplo. No.	**Intervalo de actividad de Gal4 a 0.1 µM (% de inhibición)**	**Ejemplo. No.**	**Intervalo de actividad de Gal4 a 0.1 µM (% de inhibición)**
A74	>0	**A178**	>0
A75	>80	**A179**	>20
A76	>80	**A181**	>0
A77	>20		

Como se puede observar en las tablas anteriores, se ha descubierto que los compuestos muestran una actividad beneficiosa en los ensayos.

De acuerdo con una realización, se describen en el presente documento los compuestos que tienen valores de inhibición mayores del 80% en el ensayo indicador RORγ (Gal4). De acuerdo con una realización, los compuestos tienen valores de inhibición mayores del 80% en un ensayo indicador RORγ (Gal4) y un intervalo de actividad FP inferior a 1000 nM, tal como menos de 500 nM.

De acuerdo con una realización. los compuestos tienen valores de inhibición mayores del 50% en un ensayo indicador RORγ (Gal4). De acuerdo con una realización. los compuestos tienen valores de inhibición mayores del 50% en un ensayo indicador RORγ (Gal4), y un intervalo de actividad FP inferior a 2000 nM, tal como menos de 1000 nM, tal como menos de 500 nM.

De acuerdo con una realización. los compuestos tienen valores de inhibición mayores del 20% en un ensayo indicador RORγ (Gal4). De acuerdo con una realización. los compuestos tienen valores de inhibición mayores del 20% en un ensayo indicador RORγ (Gal4), y un intervalo de actividad FP inferior a 2000 nM, tal como menos de 1000 nM, tal como menos de 500 nM.

De acuerdo con una realización, los compuestos tienen valores de inhibición mayores del 50% en un ensayo indicado RORγ (Gal4) a 1 μM y valores de inhibición mayores el 20% en un ensayo indicado RORγ (Gal4) a 0.1 μM. De acuerdo con una realización, los compuestos tienen valores de inhibición mayores del 50% en un ensayo indicador ROR γ (Gal4) a 1 μM y valores de inhibición mayores el 20% en un ensayo indicador RORγ (Gal4) a 0.1 μM y un intervalo de actividad FP inferior a 2000 nM, tal como menos de 1000 nM, tal como menos de 500 nM.

Ensayo experimental de la encefalitis autoinmunitaria (EAE)

EAE es un modelo animal de la esclerosis múltiple utilizado para evaluar la eficacia de los compuestos de ensayo. EAE se indujo en WuXi AppTec (Shanghái) en ratones C57BL/6 hembra obtenidos de SLAC Laboratories, Shanghái, mediante inyección de 100 μl de emulsión (100 μg de péptido MOG_{35-55} en adyuvante completo de Freund que contiene 200 μg de M.tuberculosis/ratón) (con una aguja de 25 G) por vía

subcutánea en el lomo del ratón previamente afeitado. Cada ratón también recibió 200 ng de PTX en 200 µl de PBS mediante inyección intraperitoneal a las 0 y 48 horas de la inmunización. Para el tratamiento, el compuesto o vehículo (DMSO al 2%, 10% de HP-β-CD en agua MilliQ) se proporcionó por vía oral dos veces al día a diferentes dosis seleccionadas entre 3, 10, y 30 mg/kg, comenzando en el día de la inducción de EAE. El tratamiento duró 25 días, y los animales recibieron diariamente una puntuación relativa a sus síntomas de EAE usando el siguiente sistema de puntuación: 0, Ratón normal; sin signos de enfermedad; 1, Debilidad en la punta de la cola o en las extremidades posteriores, pero no en ambas; 2 Debilidad en la punta de la cola o en las extremidades posteriores; 3 Parálisis parcial de las extremidades posteriores; 4 Parálisis completa de las extremidades posteriores; 5 Estado moribundo; muerte por EAE: sacrificio por razones humanitarias. La puntuación clínica se puede expresar como la puntuación media para cada grupo de tratamiento +/- S.E.M.

Resultados: El Ejemplo A7 se probó en el estudio EAE a 30 mg/kg. El Ejemplo A7 mostró que retrasaba el inicio y disminuía significativamente la puntuación clínica.

Estudio de artritis inducida por colágeno (CIA)

La artritis inducida por colágeno es un modelo animal de la artritis reumatoide utilizado para evaluar la

eficacia de los compuestos de ensayo. CIA se indujo en Washington Biotechnology Inc. (Baltimore) en ratones DBA/1J macho (Jackson Laboratories) mediante inyección subcutánea en la base de la cola con 50 µl de emulsión de colágeno bovino/adyuvante completo de Freund. Después de 21 días, los ratones recibieron un refuerzo adicional mediante una inyección subcutánea adicional de 50 µl de una emulsión de colágeno bovino/adyuvante completo de Freund. Para el tratamiento, el compuesto o vehículo (DMSO al 2%, 10% de HP-β-CD en agua MilliQ) se proporcionó por vía oral dos veces al día a diferentes dosis seleccionadas entre 3, 10, 30 mg/kg, comenzando en el día de la inducción de EAE (escenario profiláctico), o después del inicio de la enfermedad (en el día 27, escenario terapéutico). El tratamiento duró hasta el día 41, y los animales se valoraron tres veces a la semana. Se puntuó cada pata, y la suma de las cuatro puntuaciones se registró como el índice artrítico (IA). El IA máximo posible fue 16. 0 = sin efectos visibles de artritis; 1 = edema y/o eritema en un dedo; 2 = edema y/o eritema en 2 articulaciones; 3 = edema y/o eritema en más de 2 articulaciones; 4 = artritis grave de toda la pata y dedos, incluyendo deformaciones en la extremidad y anquilosis de la articulación. El índice artrítico de cada tratamiento se puede expresar como la puntuación media de cada grupo de tratamiento +/- S.E.M.

Resultados: El Ejemplo A7 se probó en el estudio CIA a 30 mg/kg en el escenario terapéutico. Se demostró que A7 disminuía la velocidad de desarrollo de la enfermedad y reducía significativamente la gravedad de la enfermedad.

En resumen, se ha descubierto que los compuestos divulgados en el presente documento modulan al menos la actividad de RORγ. Se ha descubierto adicionalmente que los compuestos divulgados en el presente documento tienen utilidad in vivo, y en consecuencia se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, metabólicas y autoinmunitarias.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.