

INHIBIDORES DE CINASA DE CREMALLERA DE LEUCINA DUAL (DLK) PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

[001] Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional en Estados Unidos Núm. 62/380,822, presentada el 29 de agosto de 2016, cuya totalidad se incorpora por la presente por su referencia como si se escribiera en el presente documento en su totalidad.

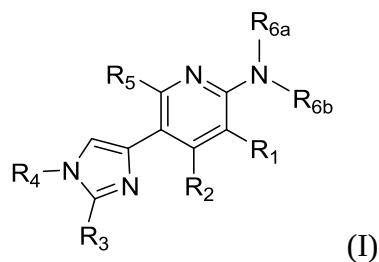
[002] En este documento se dan a conocer nuevas aminopiridinas y composiciones sustituidas con imidazoles sustituidos, y su aplicación como productos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades. También se proporcionan métodos de inhibición de la actividad de cinasa de la cremallera de leucina dual en un sujeto humano o animal, para el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades neurológicas que resultan de la lesión traumática al sistema nervioso central y neuronas del sistema nervioso periférico, padecimientos neurodegenerativos, neuropatías que resultan de daño neurológico, y tratamiento del dolor y trastornos cognitivos ocasionados por la intervención farmacológica.

[003] La cinasa de cremallera de leucina dual (DLK) es un miembro de la familia de cinasas de linaje mixto (MLK) que se requiere para la activación neuronal inducida por estrés de las cinasas c-Jun N terminal (JNK). A su vez, la JNK se implica en rutas importantes para la regulación celular, incluyendo apoptosis y proliferación celular. JNK se ha implicado en la muerte celular de origen natural y en la muerte patológica de neuronas. Por esta razón, los compuestos que inhiben a DLK y, por lo tanto, modulan la actividad de JNK, son atractivos candidatos para su uso en neuroprotección y para impedir la neurodegeneración.

[004] Se han descubierto novedosos compuestos y composiciones farmacéuticas, de los cuales se ha encontrado que algunos inhiben la actividad de cinasa de DLK, en conjunto con métodos para sintetizar y utilizar los compuestos, incluyendo métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por DLK en un paciente por la administración de los compuestos.

Descripción Detallada de la Invención

[005] En ciertas modalidades de la presente invención, los compuestos tienen la Fórmula estructural I:



o una sal o éster del mismo, en donde:

R₁ se selecciona de entre H, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi y halocicloalcoxi;

R₂ se selecciona de entre H, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y haloalquilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R₇; o R₃ y R₄ en conjunto, en combinación con los átomos intermedios, forman un anillo que contiene átomos seleccionados de entre C, N y O, y el anillo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R₇;

R₅ se selecciona de entre H, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R_{6a} y R_{6b} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo C₁₋₄;

R₇ se selecciona de entre acilo, alcoxi, alquilo, amino, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, sulfonilalquilo, sulfonamidoalquilo, carboxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R₈; y

R₈ se selecciona de entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, hidroxilo, oxo, hidroxialquilo, amino, carboxilo, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, arilo y heteroarilo; o dos R₈, en combinación con los átomos intermedios, forman un anillo de 4 a 7 miembros que consisten en átomos seleccionados de entre C, N y O, y el anillo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados de entre amino, halo e hidroxilo.

[006] Ciertos compuestos dados a conocer en este documento poseen una actividad inhibitoria útil de DLK, y pueden utilizarse en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o padecimiento en el cual DLK cumple con una función activa. De esta manera, en un aspecto general, ciertas modalidades también proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos dados a conocer en este documento, en conjunto con un portador farmacéuticamente aceptable, así como métodos para elaborar y utilizar los

compuestos y composiciones. Ciertas modalidades proporcionan métodos para inhibir DLK. Otras modalidades proporcionan métodos para tratar un trastorno mediado por DLK en un paciente en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición, como se da a conocer en el presente documento. También se proporciona el uso de ciertos compuestos dados a conocer en este documento para su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o padecimiento que mejora por la inhibición de DLK.

[007] En ciertas modalidades, R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y haloalquilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R_7 .

[008] En ciertas modalidades, por lo menos uno de R_3 y R_4 se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo y alquilo sustituido con cicloalquilo.

[009] En ciertas modalidades, por lo menos uno de R_3 y R_4 es biciclo[3.1.0]hexan-6-ilo, y se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R_7 . En ciertas modalidades adicionales, el grupo biciclo[3.1.0]hexan-6-ilo tiene estereoquímica exo.

[010] En ciertas modalidades, por lo menos uno de R_3 y R_4 es 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilo, y se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R_7 . En ciertas modalidades adicionales, el grupo 7-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilo tiene estereoquímica exo.

[011] En ciertas modalidades, R_1 es haloalquilo.

[012] En ciertas modalidades, R_1 es trifluorometilo.

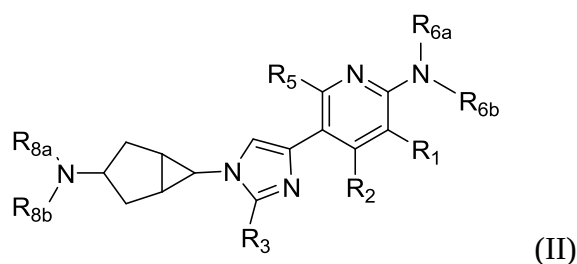
[013] En ciertas modalidades, por lo menos uno de R_2 y R_5 es H.

[014] En ciertas modalidades, R_2 y R_5 son H.

[015] En ciertas modalidades, por lo menos uno de R_{6a} y R_{6b} es H.

[016] En ciertas modalidades, R_{6a} y R_{6b} son H.

[017] En ciertas modalidades, los compuestos tienen la Fórmula estructural II:



o una sal o éster del mismo, en donde:

R₁ se selecciona de entre H, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi y halocicloalcoxi;

R₂ se selecciona de entre H, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R₃ se selecciona de entre H, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y haloalquilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R₇;

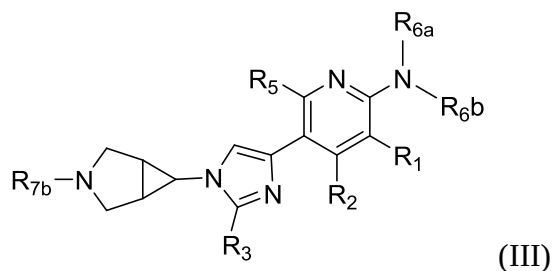
R₅ se selecciona de entre H, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R_{6a} y R_{6b} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo C₁₋₄;

R₇ se selecciona de entre acilo, alcoxi, alquilo, amino, halo, hidroxilo, sulfonilalquilo, sulfonamidoalquilo, carboxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R₈;
y

R_{8a} y R_{8b} se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, hidroxilo, oxo, hidroxialquilo, amino, carboxilo, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, arilo y heteroarilo; o R_{8a} y R_{8b}, en combinación con los átomos intermedios, forman un anillo de 4 a 7 miembros que consisten en átomos seleccionados de entre C, N y O, y el anillo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados de entre amino, halo e hidroxilo.

[018] En ciertas modalidades, los compuestos tienen la Fórmula estructural III:



o una sal o éster del mismo, en donde:

R₁ se selecciona de entre H, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi y halocicloalcoxi;

R₂ se selecciona de entre H, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R₃ se selecciona de entre H, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y haloalquilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R_{7a};

R₅ se selecciona de entre H, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R_{6a} y R_{6b} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo C₁₋₄;

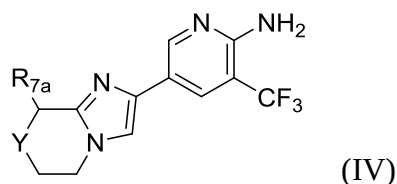
R_{7a} se selecciona de entre acilo, alcoxi, alquilo, amino, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, sulfonilalquilo, sulfonamidoalquilo, carboxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R₈; y

R_{7b} se selecciona de entre H, acilo, alquilo, sulfonilalquilo, sulfonamidoalquilo, carboxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R₈; y

R₈ se selecciona de entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, hidroxilo, oxo, hidroxialquilo, amino, carboxilo, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, arilo y heteroarilo; o dos R₈, en combinación con los átomos intermedios, forman un anillo de 4 a 7 miembros que consisten en átomos seleccionados de entre C, N y O, y el anillo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados de entre amino, halo e hidroxilo.

[019] En ciertas modalidades, el anillo de 7-azabicyclo[3.1.0]heptano tiene estereoquímica exo.

[020] En ciertas modalidades, los compuestos tienen la Fórmula estructural IV:



o una sal o éster del mismo, en donde:

Y se selecciona de entre O, N(R_{7b}) y CH(R_{7b});

R_{7a} se selecciona de entre H, acilo, alcoxi, alquilo, amino, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, sulfonilalquilo, sulfonamidoalquilo, carboxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R₈; y

R_{7b} se selecciona de entre H, acilo, alquilo, sulfonilalquilo, sulfonamidoalquilo, carboxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R₈; y

R₈ se selecciona de entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, hidroxilo, oxo, alcoxi, hidroxialquilo, amino, carboxilo, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, arilo y heteroarilo; o dos R₈, en combinación con los átomos intermedios, forman un anillo de 4 a 7 miembros que consisten en átomos seleccionados

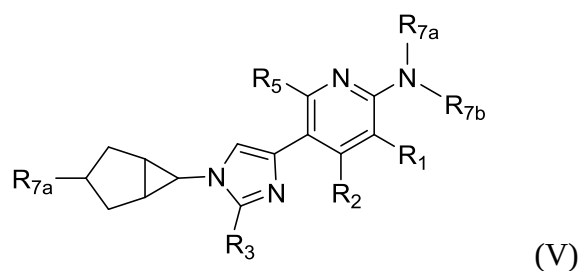
de entre C, N y O, y el anillo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados de entre amino, halo e hidroxilo.

[021] En ciertas modalidades, Y es O.

[022] En ciertas modalidades, Y es N(R_{7b}).

[023] En ciertas modalidades, Y es CH(R_{7b}).

[024] En ciertas modalidades, los compuestos tienen la Fórmula estructural V:



o una sal o éster del mismo, en donde:

R₁ se selecciona de entre H, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi y halocicloalcoxi;

R₂ se selecciona de entre H, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R₃ se selecciona de entre H, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y haloalquilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R_{7b};

R₅ se selecciona de entre H, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R_{6a} y R_{6b} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo C₁₋₄;

R_{7a} y R_{7b} se seleccionan independientemente de entre acilo, alcoxi, alquilo, amino, halo, hidroxilo, sulfonilalquilo, sulfonamidoalquilo, carboxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R₈; y

R₈ se selecciona de entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, hidroxilo, oxo, hidroxialquilo, amino, carboxilo, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, arilo y heteroarilo; o dos R₈, en combinación con los átomos intermedios, forman un anillo de 4 a 7 miembros que consisten en átomos seleccionados de entre C, N y O, y el anillo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados de entre amino, halo e hidroxilo.

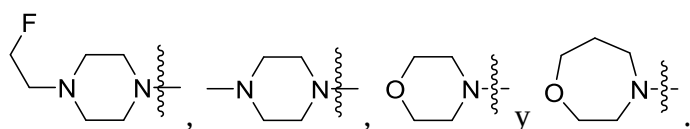
[025] En ciertas modalidades, el anillo de biciclo[3.1.0]heptano tiene estereoquímica exo.

[026] En ciertas modalidades, R_{7a} se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, y se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R_8 .

[027] En ciertas modalidades, R_{7a} es heterocicloalquilo, y se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R_8 .

[028] En ciertas modalidades, R_{7a} se selecciona de entre piperazin-1-ilo, morfolin-1-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo y 1,4-oxazepan-4-ilo, y se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos R_8 .

[029] En ciertas modalidades, R_{7a} se selecciona de entre



[030] En ciertas modalidades, R_8 se selecciona de entre alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, hidroxilo, oxo, hidroxialquilo, amino, carboxilo, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , arilo y heteroarilo.

[031] En ciertas modalidades, R_8 se selecciona de entre alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, hidroxilo, oxo, hidroxialquilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} .

[032] En ciertas modalidades, R_8 se selecciona de entre alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo y haloalquilo C_{1-4} .

[033] En ciertas modalidades, R_8 se selecciona de entre alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} .

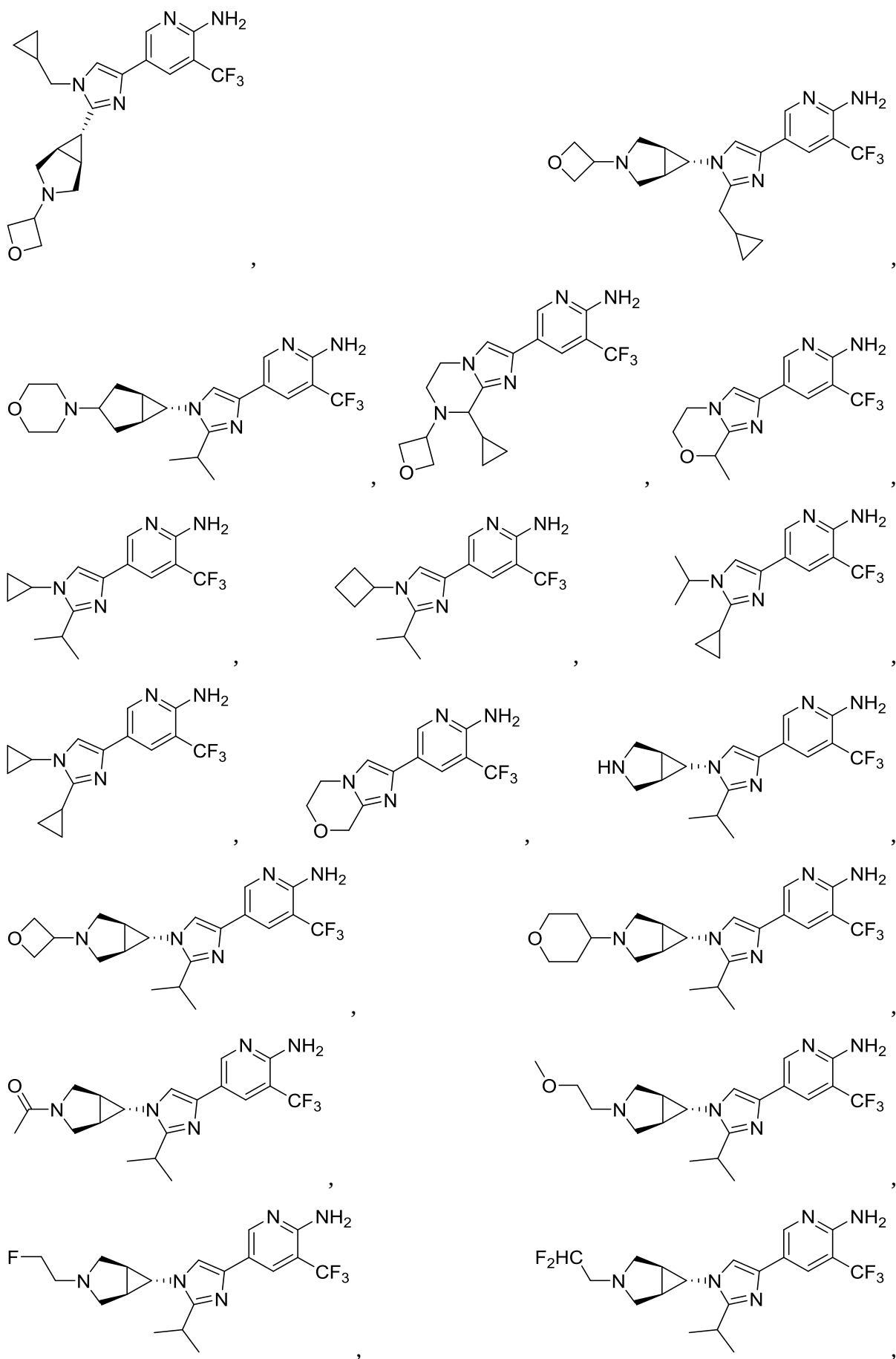
[034] En ciertas modalidades, R_8 es fluoroalquilo C_{1-4} .

[035] En ciertas modalidades, R_8 es 2-fluoroetilo.

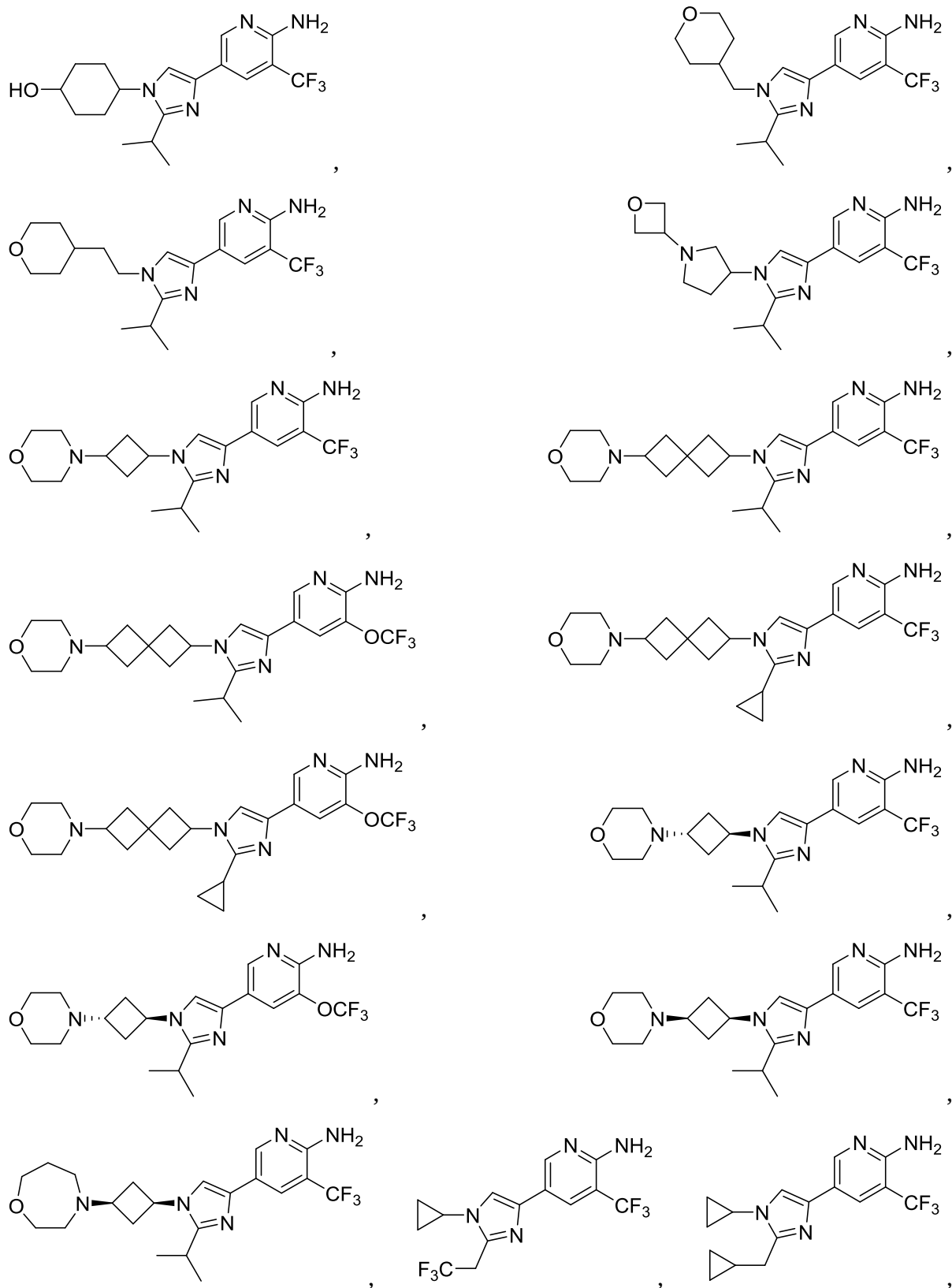
[036] En ciertas modalidades, R_8 es alquilo C_{1-4} .

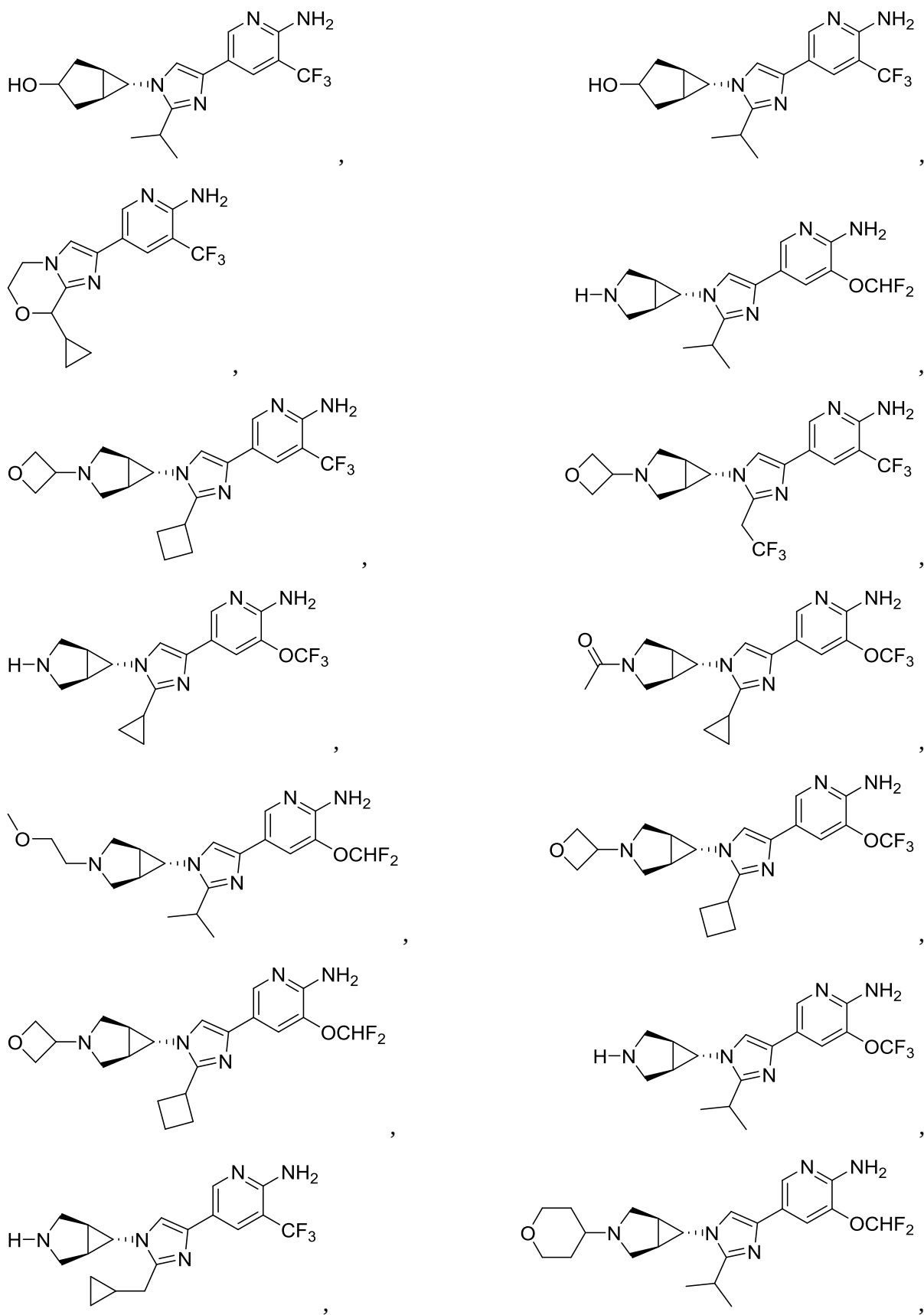
[037] En ciertas modalidades, R_8 es metilo.

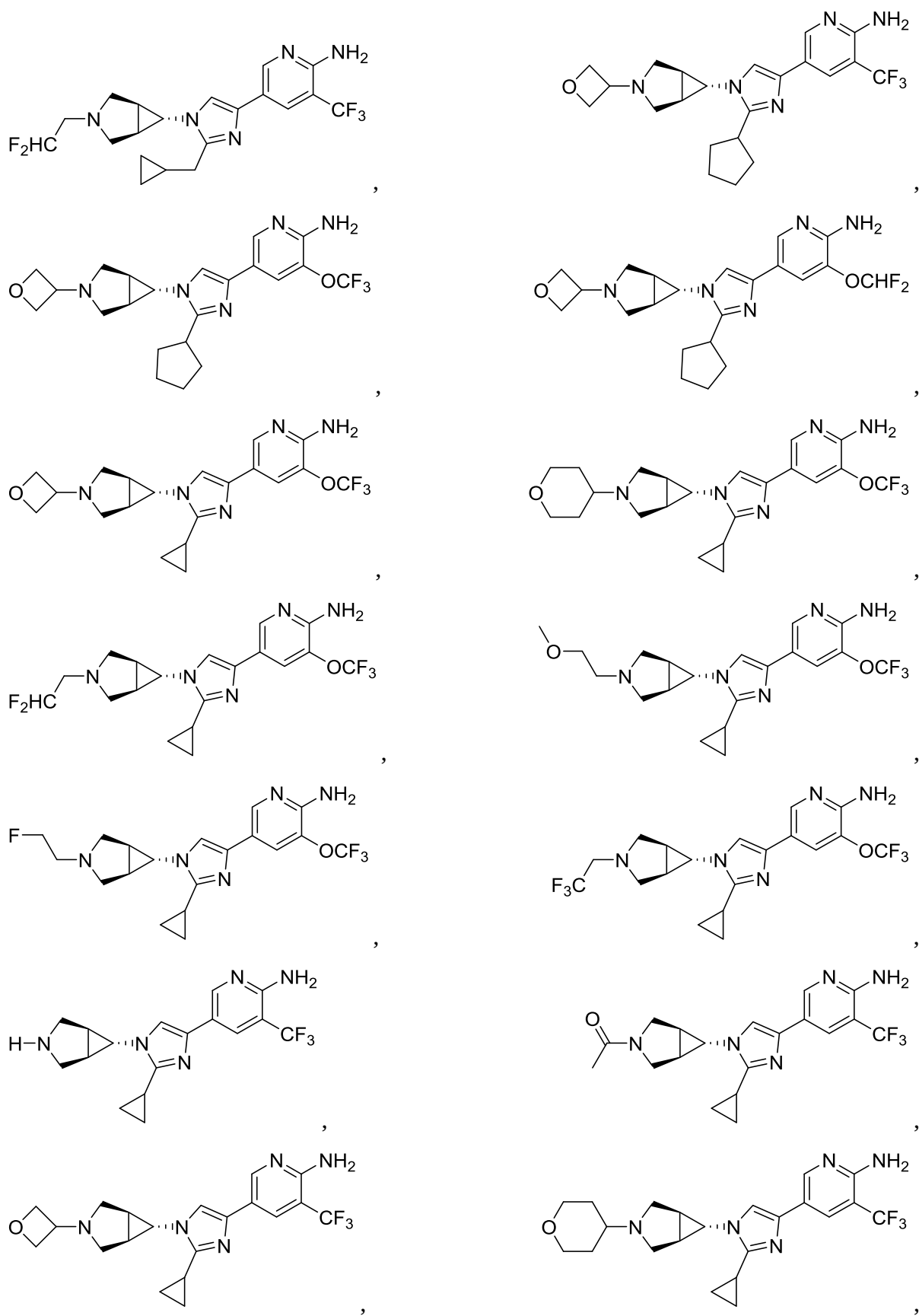
[038] En ciertas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula estructural elegida de entre:

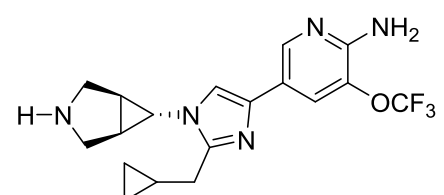
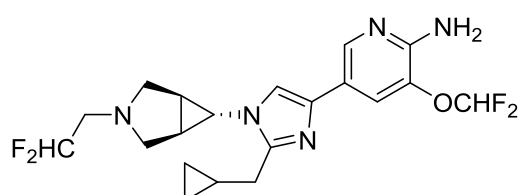
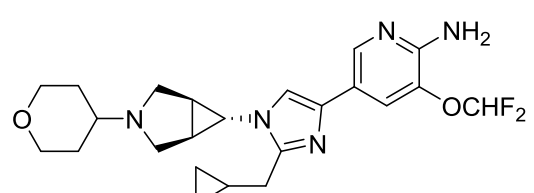
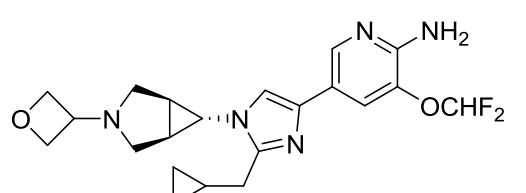
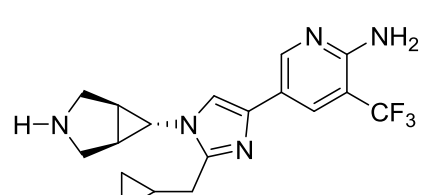
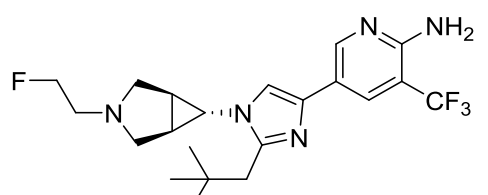
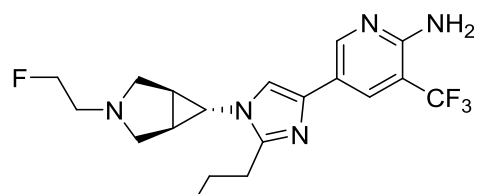
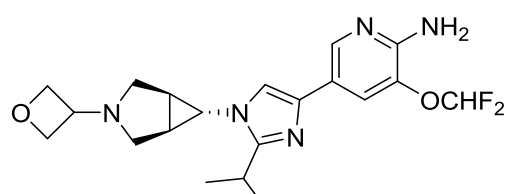
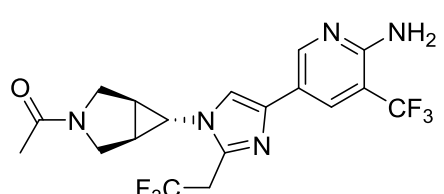
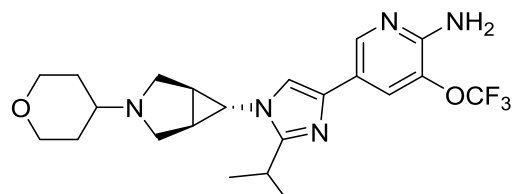
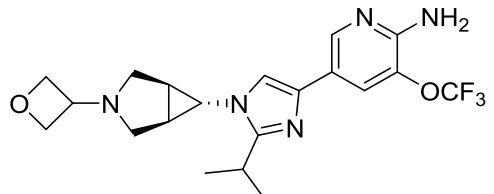
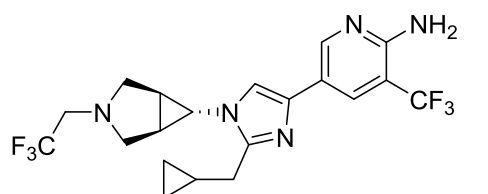
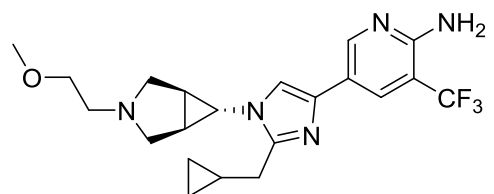
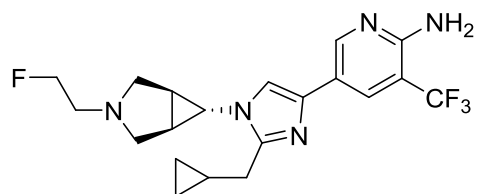
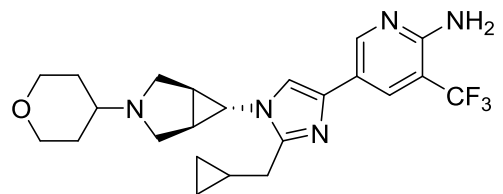
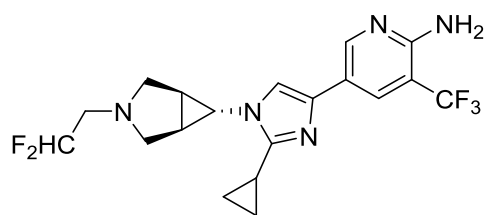


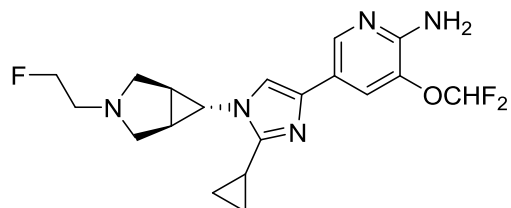
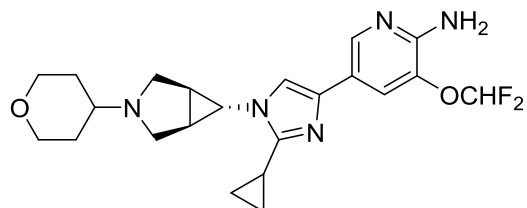
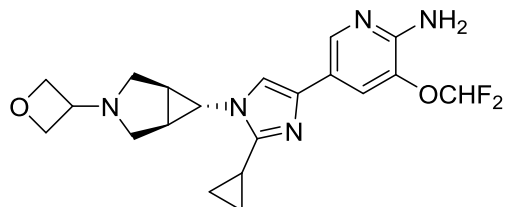
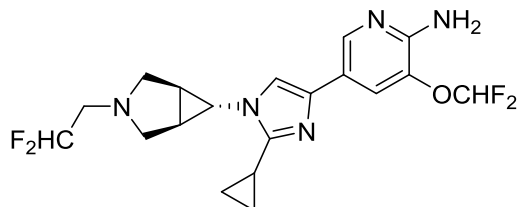
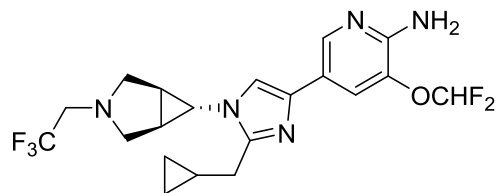
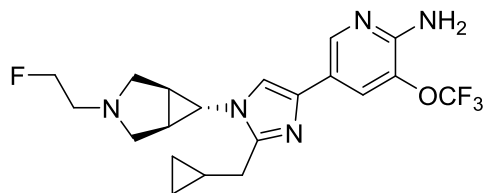
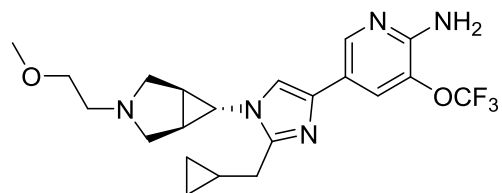
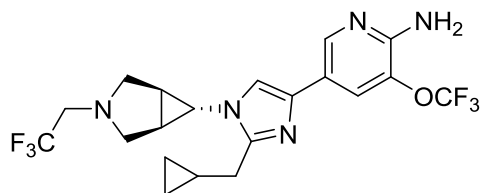
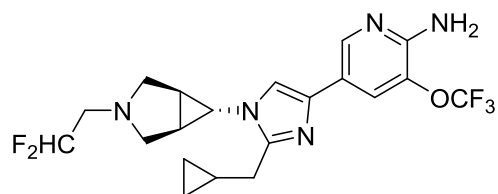
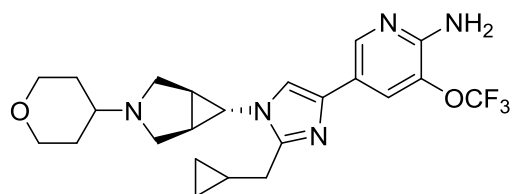
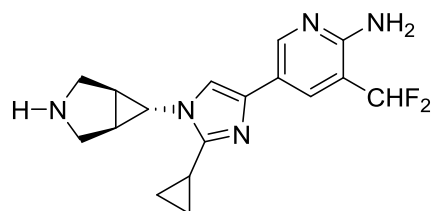
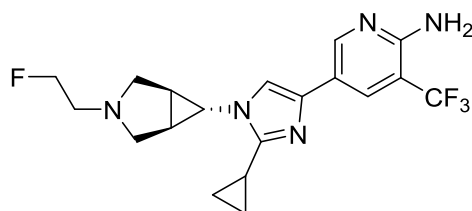
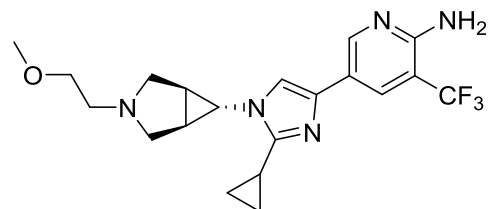
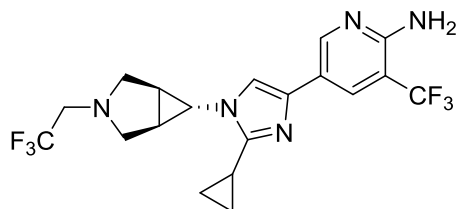
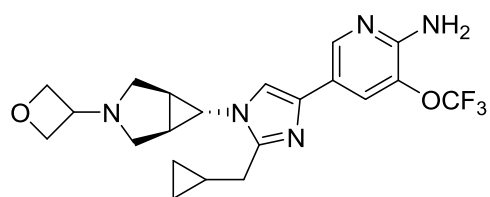
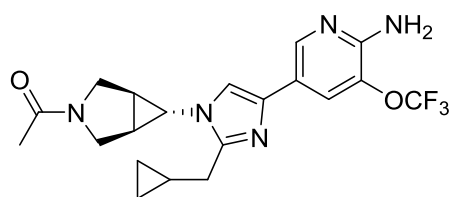


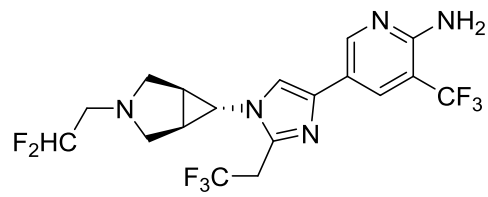
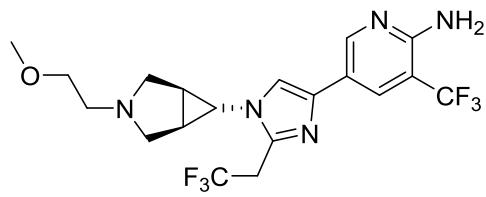
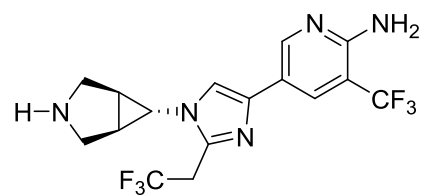
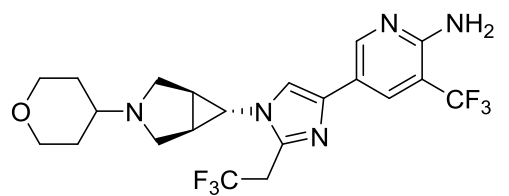
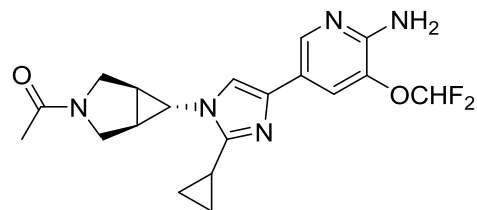
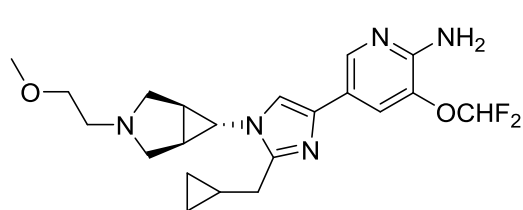
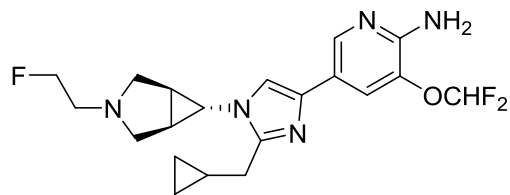
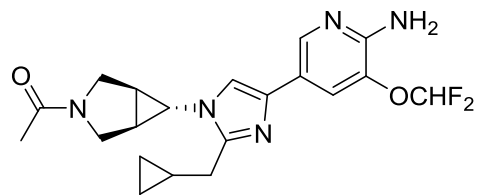
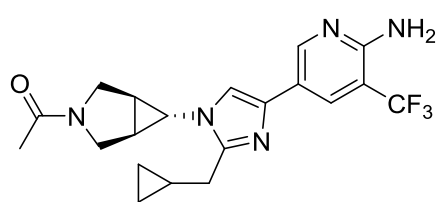
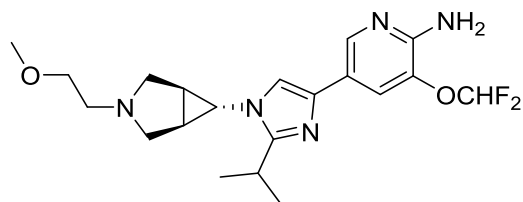
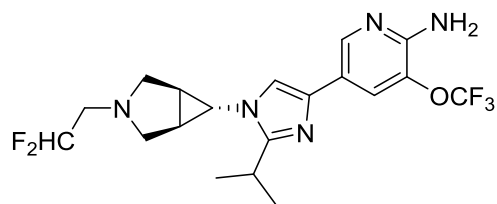
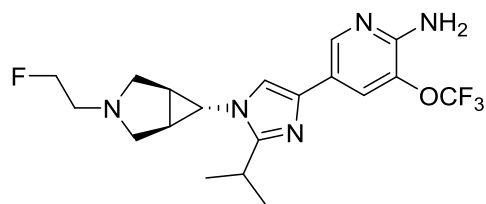
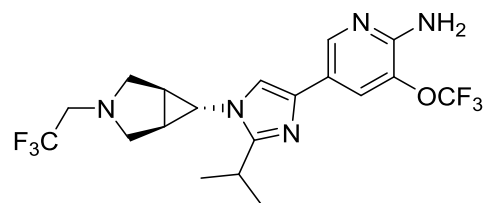
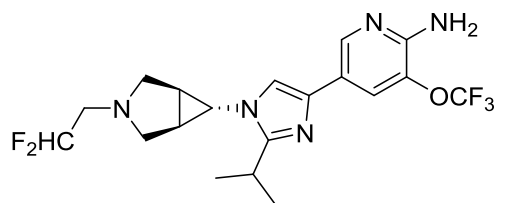
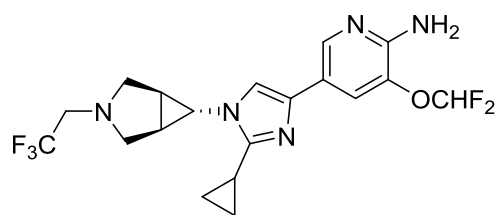
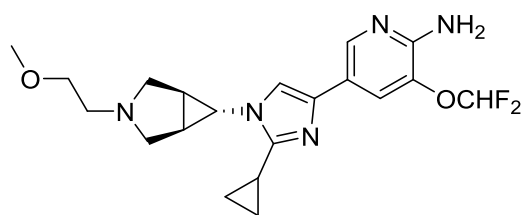


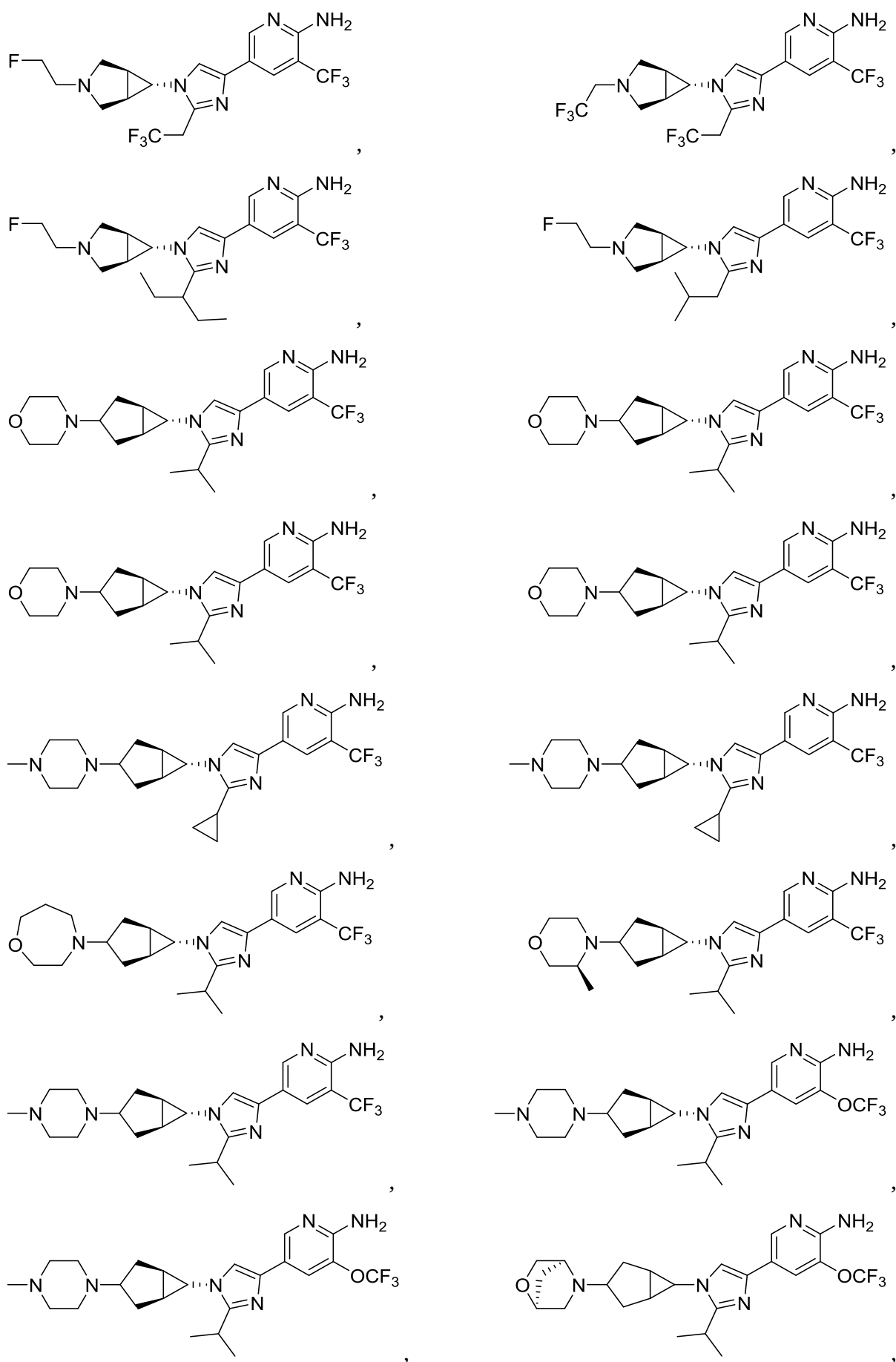


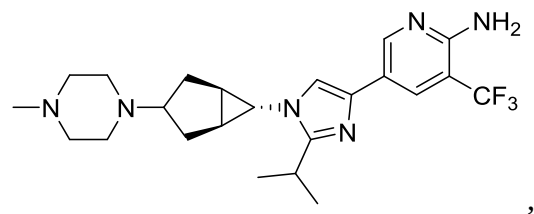
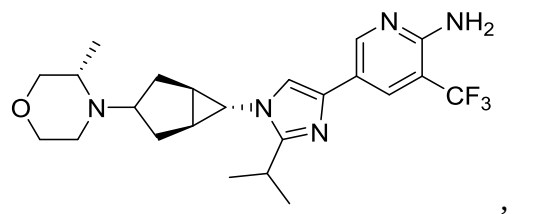
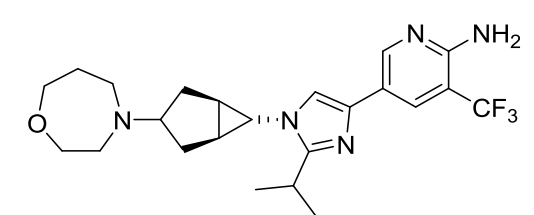
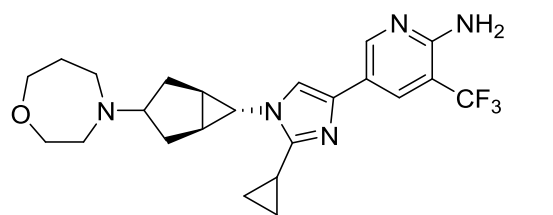
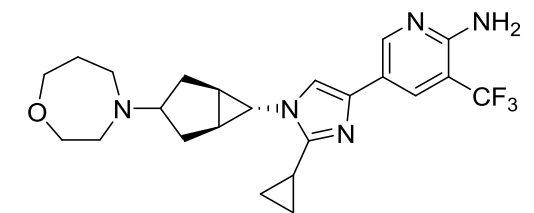
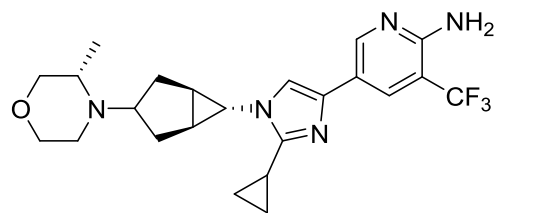
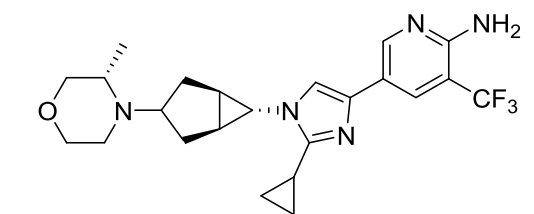
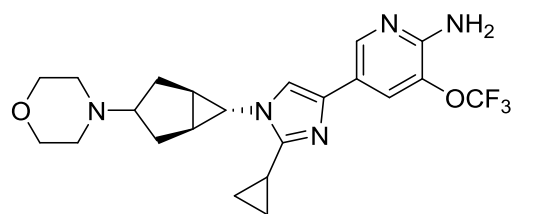
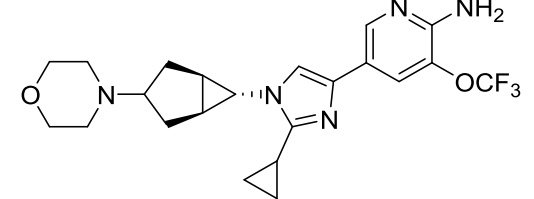
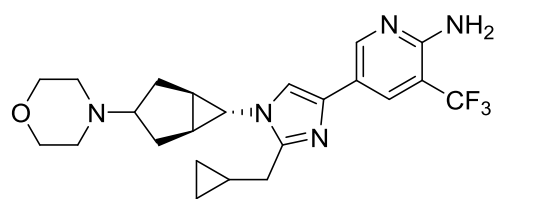
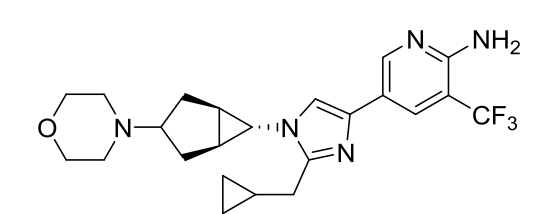
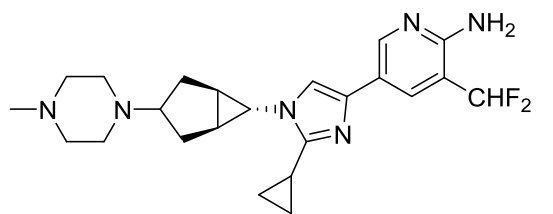
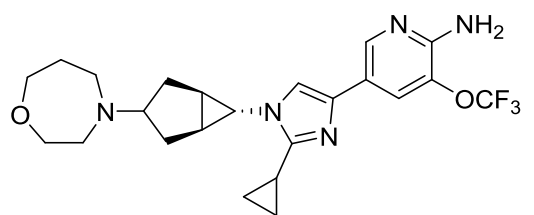
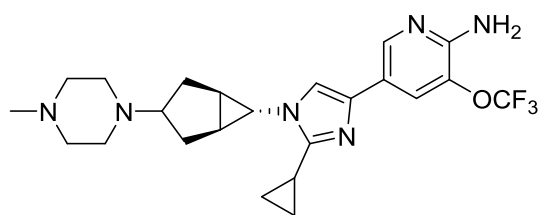


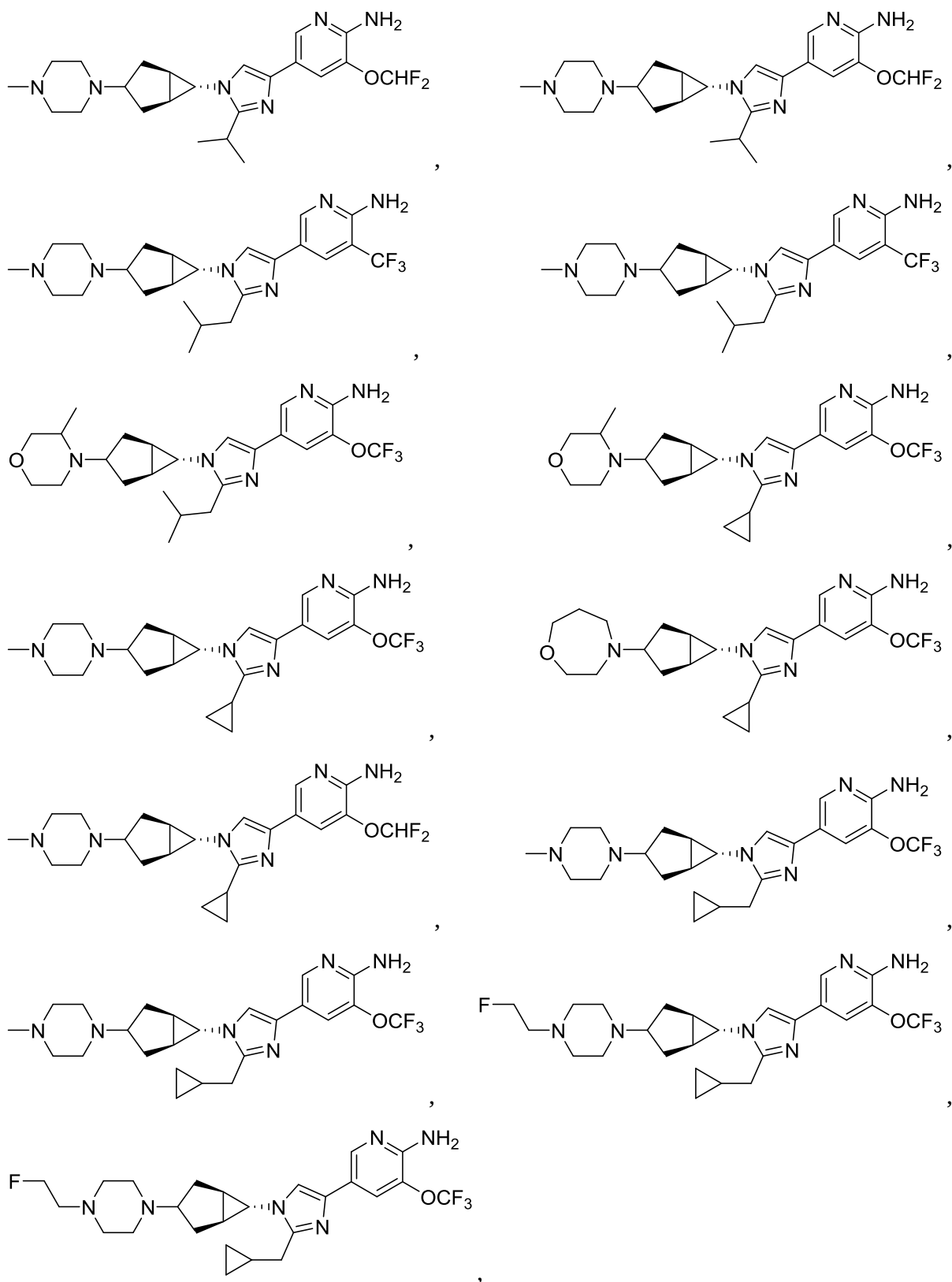


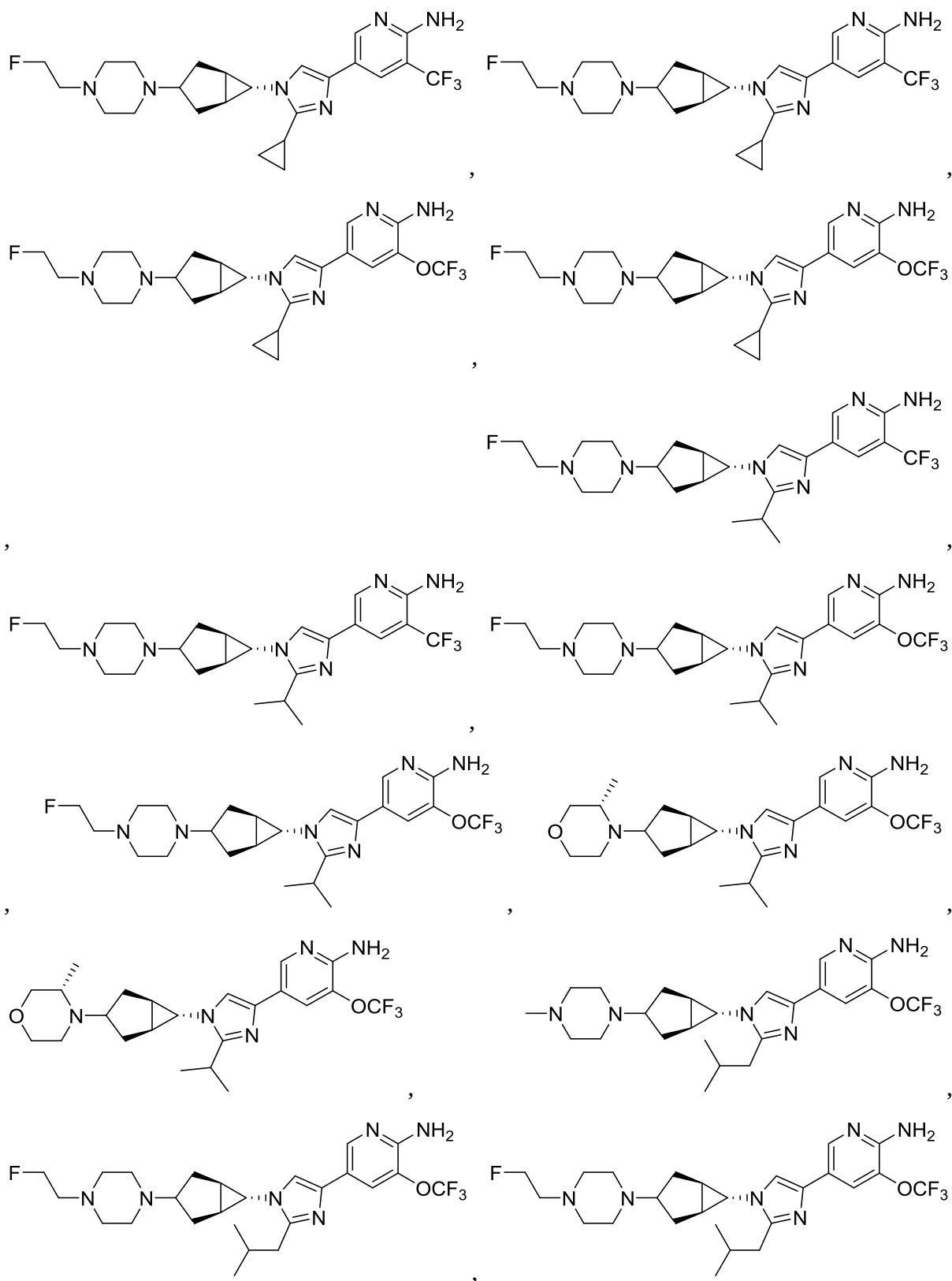


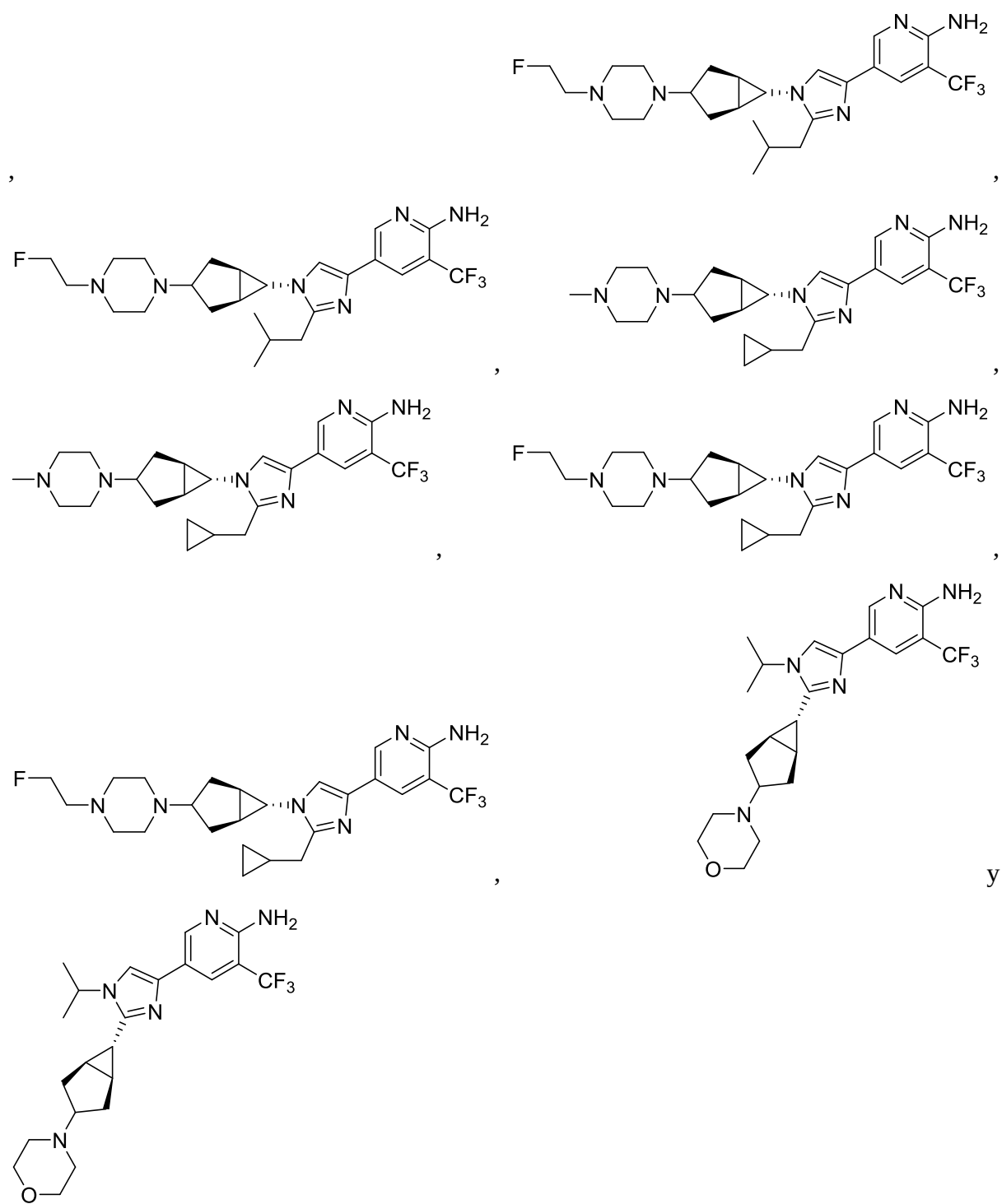












[039] También se proporcionan modalidades en donde cualquier modalidad anterior puede combinarse con todas y cada una de estas modalidades, con la condición de que la combinación no sea mutuamente exclusiva.

[040] Como se utiliza en este documento, dos modalidades son “mutuamente exclusivas” cuando una se define como algo que es diferente a la otra. Por ejemplo, una modalidad en donde dos grupos se combinan para formar un cicloalquilo es mutuamente exclusiva con una modalidad en la cual un grupo es etilo y el otro grupo es hidrógeno. De igual modo, una modalidad en donde un grupo es CH_2 es mutuamente exclusiva con una modalidad en donde el mismo grupo es NH .

[041] También se proporciona un compuesto elegido de los Ejemplos dados a conocer en este documento.

[042] También se proporcionan métodos de inhibición de por lo menos una función de DLK, que comprenden la etapa de poner en contacto a DLK con un compuesto como se describe en el presente documento. El fenotipo celular, proliferación celular, actividad de DLK, cambio en el gasto bioquímico producido por DLK activa, expresión de DLK, o la unión de DLK con un socio de unión natural pueden monitorearse. Estos métodos pueden ser modos de tratamiento de enfermedades, ensayos biológicos, ensayos celulares, ensayos bioquímicos o similares.

[043] En este documento también se proporcionan métodos de tratamiento de una enfermedad mediada por DLK, que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se da a conocer en este documento, o una sal del mismo, a un paciente en necesidad de ello.

[044] En ciertas modalidades, la enfermedad se elige de entre una enfermedad neurodegenerativa.

[045] En este documento también se proporciona un compuesto, como se da a conocer en este documento, para utilizarse como medicamento.

[046] En este documento también se proporciona un compuesto, como se da a conocer en este documento, para utilizarse como medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por DLK.

[047] También se proporciona el uso de un compuesto, como se da a conocer en este documento, como medicamento.

[048] También se proporciona el uso de un compuesto, como se da a conocer en este documento, como medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por DLK.

[049] También se proporciona un compuesto, como se da a conocer en este documento, para utilizarse en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por DLK.

[050] También se proporciona el uso de un compuesto, como se da a conocer en este documento, para el tratamiento de una enfermedad mediada por DLK.

[051] También en este documento se proporciona un método de inhibición de DLK, que comprende poner en contacto DLK con un compuesto, como se da a conocer en este documento, o una sal del mismo.

[052] En este documento también se proporciona un método para lograr un efecto en un paciente, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, como se da a conocer en este documento, o una sal del mismo, a un paciente, en donde el efecto se elige de potenciación de la cognición.

[053] En ciertas modalidades, la enfermedad mediada por DLK se elige de entre un enfermedad que resulta de lesión traumática al sistema nervioso central y neuronas del sistema nervioso periférico (por ejemplo, apoplejía, lesión cerebral traumática, lesión de médula espinal), una enfermedad que resulta de un padecimiento neurodegenerativo crónico (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia espinocerebelar, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de cuerpos de Lewy, enfermedad de Kennedy y otros padecimientos relacionados), una enfermedad que resulta de neuropatías que resultan de daño neurológico (neuropatía periférica inducida por quimioterapia, neuropatía diabética y trastornos relacionados) y una enfermedad que resulta de trastornos cognitivos ocasionados por intervención farmacológica (por ejemplo, trastorno cognitivo inducido por quimioterapia, también conocido como quimiocerebro).

[054] También se proporciona un método de modulación de una función mediada por DLK en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se da a conocer en este documento.

[055] También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto, como se da a conocer en este documento, en conjunto con un portador farmacéuticamente aceptable.

[056] En ciertas modalidades, la composición farmacéutica se formula para administración oral.

[057] En ciertas modalidades, la composición farmacéutica oral se elige de entre una tableta y una cápsula.

Definiciones

[058] Como se utilizan en este documento, los términos a continuación tienen los significados indicados.

[059] Cuando se dan a conocer intervalos de valores y se utiliza la notación “de n_1 ... a n_2 ” o “entre n_1 ... y n_2 ”, donde n_1 y n_2 son los números, entonces, a menos que se especifique de otra manera, con esta notación se pretende incluir los números en sí mismos y el intervalo entre ellos. Este intervalo puede ser integral o continuo entre e incluyendo los valores extremos. A modo de ejemplo, con el intervalo “de 2 a 6 carbonos” se pretende incluir dos, tres, cuatro, cinco y seis carbonos, dado que los carbonos se denotan en unidades de números enteros. Compárese, a modo de ejemplo, el intervalo “de 1 a 3 μM (micromolar)”, con el cual se pretende incluir 1 μM , 3 μM , y todo en medio de ellos, con cualquier número de cifras significativas (por ejemplo, 1.255 μM , 2.1 μM , 2.9999 μM , etc.).

[060] El término “aproximadamente”, como se utiliza en este documento, pretende calificar los valores numéricos que modifica, denotando tal valor como variable dentro de un margen de error. Cuando no se indica un margen de error particular, tal como una desviación estándar para un valor medio dado en una gráfica o tabla de datos, se entenderá que el término “aproximadamente” significa el intervalo que puede abarcar el valor indicado y el intervalo que puede incluirse al redondear hacia arriba o abajo a esa cifra también, tomando en cuenta las cifras significativas.

[061] En ciertas modalidades, los grupos de Markush, tales como R_7 , por ejemplo, pueden incluir subconjuntos, tales como R_{7a} y R_{7b} , a menudo proporcionados por claridad.

[062] El término “acilo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un carbonilo unido a un alquenilo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo o cualquier otra fracción donde el átomo unido al carbonilo es carbono. Un grupo “acetilo” se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$. Un grupo “alquilcarbonilo” o “alcanoilo” se refiere a un grupo alquilo unido a la fracción molecular de origen a través de un grupo carbonilo. Ejemplos de estos grupos incluyen metilcarbonilo y etilcarbonilo. Ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, alcanoilo y aroilo.

[063] El término “alquenilo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene uno o más dobles enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el alquenilo comprenderá de 2 a 6 átomos de carbono. El término “alquenileno” se refiere a un sistema de doble enlace carbono-carbono unido en dos o más posiciones, tal como etenileno $[(-\text{CH}=\text{CH}-), (-\text{C}::\text{C}-)]$. Ejemplos de radicales alquenilo adecuados incluyen

etenilo, propenilo, 2-metilpropenilo, 1,4-butadienilo y similares. A menos que se especifique de otra manera, el término “alquenilo” puede incluir grupos “alquenileno”.

[064] El término “alcoxi”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquil éter, en donde el término alquilo es como se define posteriormente. Ejemplos de radicales alquil éter adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, y similares.

[065] El término “alquilo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el alquilo comprenderá de 1 a 10 átomos de carbono. En modalidades adicionales, el alquilo comprenderá de 1 a 8 átomos de carbono. Los grupos alquilo se sustituyen opcionalmente, como se define en el presente documento. Ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, nonilo y similares. El término “alquileno”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alifático saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada unido en dos o más posiciones, tal como metileno ($-\text{CH}_2-$). A menos que se especifique de otra manera, el término “alquilo” puede incluir grupos “alquileno”.

[066] El término “alquilamino”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido a la fracción molecular de origen a través de un grupo amino. Los grupos alquilamino adecuados pueden estar mono o dialquilados, formando grupos tales como, por ejemplo, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-etilmetilamino y similares.

[067] El término “alquilideno”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquenilo en el cual un átomo de carbono del doble enlace carbono-carbono pertenece a la fracción a la cual se une el grupo alquenilo.

[068] El término “alquiltio”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquil tioéter ($\text{R}-\text{S}-$) en donde el término alquilo es como se define anteriormente y en donde el azufre puede estar individual o doblemente oxidado. Ejemplos de radicales alquil tioéter adecuados incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, iso-butiltio, sec-butiltio, ter-butiltio, metanosulfonilo, etanosulfonilo, y similares.

[069] El término “alquinilo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene uno o

más triples enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el alquinilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono. En modalidades adicionales, el alquinilo comprende de 2 a 4 átomos de carbono. El término “alquinileno” se refiere a un triple enlace carbono-carbono unido en dos posiciones, tal como etinileno ($\text{-C}::\text{C-}$, $\text{-C}\equiv\text{C-}$). Ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, hexin-2-ilo, y similares. A menos que se especifique de otra manera, el término “alquinilo” puede incluir grupos “alquinileno”.

[070] Los términos “amido” y “carbamoilo”, como se utilizan en este documento, solos o en combinación, se refieren a un grupo amino como se describe posteriormente, unido a la fracción molecular de origen a través de un grupo carbonilo, o viceversa. El término “C-amido”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo -C(O)N(RR') , con R y R' como se definen en el presente documento o como se definen por los grupos “R” designados, específicamente enumerados. El término “N-amido”, como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo RC(O)N(R')- , con R y R' como se definen en el presente documento o como se definen por los grupos “R” designados, específicamente enumerados. El término “acilamino”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, abarca un grupo acilo unido a la fracción de origen a través de un grupo amino. Un ejemplo de un grupo “acilamino” es acetilamino ($\text{CH}_3\text{C(O)NH-}$).

[071] El término “amino”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a -NRR' , en donde R y R' se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede en sí sustituirse opcionalmente. Adicionalmente, R y R' pueden combinarse para formar heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente.

[072] El término “arilo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos, en donde tales sistemas de anillos policíclicos se fusionan en conjunto. El término “arilo” abarca grupos aromáticos tales como fenilo, naftilo, antracenilo y fenantrilo.

[073] El término “arilalquenilo” o “aralquenilo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido a la fracción molecular de origen a través de un grupo alquenilo.

[074] El término “arilalcoxi” o “aralcoxi”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido a la fracción molecular de origen a través de un grupo alcoxi.

[075] El término “arilalquilo” o “aralquilo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido a la fracción molecular de origen a través de un grupo alquilo.

[076] El término “arilalquinilo” o “aralquinilo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido a la fracción molecular de origen a través de un grupo alquinilo.

[077] El término “arilalcanoilo” o “aralcanoilo” o “aroilo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un radical acilo derivado de un ácido alcanocarboxílico sustituido con arilo tal como benzoilo, naftoilo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo (hidrocinnamoilo), 4-fenilbutirilo, (2-naftil)acetilo, 4-clorohidrocinnamoilo, y similares.

[078] El término ariloxi, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido a la fracción molecular de origen a través de un oxi.

[079] Los términos “benzo” y “benz”, como se utilizan en este documento, solos o en combinación, se refieren al radical divalente $C_6H_4=$ derivado del benceno. Los ejemplos incluyen benzotiofeno y bencimidazol.

[080] El término “carbamato”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un éster de ácido carbámico ($-NHCOO-$) el cual puede unirse a la porción molecular original desde el extremo ya sea nitrógeno o ácido, y el cual se sustituye opcionalmente como se define en el presente documento.

[081] El término “O-carbamilo” como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo $-OC(O)NRR'$, con R y R' como se definen en este documento.

[082] El término “N-carbamilo” como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo $ROC(O)NR'-$, con R y R' como se definen en este documento.

[083] El término “carbonilo”, como se utiliza en este documento, cuando está solo, incluye formil $[-C(O)H]$ y, en combinación, es un grupo $-C(O)-$.

[084] El término “carboxilo” o “carboxi”, como se utiliza en este documento, se refiere a $-C(O)OH$ o el anión “carboxilato” correspondiente, tal como se encuentra en una sal de

ácido carboxílico. Un grupo “O-carboxi” se refiere a un grupo RC(O)O- , donde R es como se define en este documento. Un grupo “C-carboxi” se refiere a un grupo -C(O)OR donde R es como se define en este documento.

[085] El término “ciano”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a -CN .

[086] El término “cicloalquilo” o, alternativamente, “carbociclo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado o parcialmente saturado, en donde cada porción cíclica contiene de 3 a 12 miembros de anillo de átomo de carbono, y el cual opcionalmente puede ser un sistema de anillos benzo fusionados, el cual se sustituye opcionalmente, como se define en este documento. En ciertas modalidades, el cicloalquilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el cicloalquilo comprenderá un sistema de anillos espirocíclicos. Los ejemplos de estos grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, indanilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1*H*-indenilo, adamantilo y similares.

[087] El término “sistema de anillos bicíclicos”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo que contiene dos distintos anillos de átomos. En ciertas modalidades, los sistemas de anillos bicíclicos contienen un solo átomo común para ambos sistemas de anillos. En ciertas modalidades, los sistemas de anillos bicíclicos contienen dos o más átomos comunes para ambos sistemas de anillos. Los ejemplos de compuestos con sistemas de anillos bicíclicos incluyen decalina, norbornano y pineno. Mas ejemplos de compuestos con sistemas de anillos bicíclicos son biciclo[1.1.1]pentano, biciclo[3.1.0.]hexano, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptadieno.

[088] El término “sistema de anillos tricíclicos”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo que contiene tres distintos anillos de átomos. En ciertas modalidades, los sistemas de anillos bicíclicos contienen un solo átomo común para dos anillos. En ciertas modalidades, los sistemas de anillos bicíclicos contienen dos o más átomos comunes para dos anillos. Los ejemplos de compuestos con sistemas de anillos tricíclicos incluyen perhidroantraceno, cedreno y taxadieno. Más ejemplos de compuestos con sistemas de anillos tricíclicos son triciclo[3.1.0.0^{2,4}]hexano, triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano y ciclopentadieno diepóxido.

[089] El término “éster”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo carboxi que conecta dos fracciones enlazadas en los átomos de carbono.

[090] El término “éter”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo oxi que conecta dos fracciones enlazadas en los átomos de carbono.

[091] El término “halo” o “halógeno”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

[092] El término “haloalcoxi”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo haloalquilo unido a la fracción molecular de origen a través de un átomo de oxígeno.

[093] El término “haloalquilo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado que se define anteriormente, en donde uno o más hidrógenos se reemplazan con un halógeno. Específicamente se abarcan radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno, o una combinación de diferentes radicales halógeno. Ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. “Haloalquileno” se refiere a un grupo haloalquilo unido en dos o más posiciones. Los ejemplos incluyen fluorometileno (-CFH-), difluorometileno (-CF₂-), clorometileno (-CHCl-) y similares.

[094] El término “heteroalquilo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a una cadena lineal o ramificada estable, o combinaciones de las mismas, completamente saturada o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos elegidos de entre N, O y S, y en donde los átomos de N y S opcionalmente pueden oxidarse y el heteroátomo de N opcionalmente puede cuaternizarse. El o los heteroátomos pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃.

[095] El término “heteroarilo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 15 miembros, o un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos fusionados, en el cual por lo menos

uno de los anillos fusionados es aromático, el cual contiene por lo menos un átomo elegido de N, O y S. En ciertas modalidades, el heteroarilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros de anillo. En modalidades adicionales, el heteroarilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros de anillo. En ciertas modalidades, el heteroarilo comprenderá de 5 a 7 átomos. El término también abarca grupos policíclicos fusionados en donde los anillos heterocíclicos se fusionan con anillos arilo, en donde los anillos heteroarilo se fusionan con otros anillos heteroarilo, en donde los anillos heteroarilo se fusionan con anillos heterocicloalquilo, o en donde los anillos heteroarilo se fusionan con anillos cicloalquilo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, piranilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolopiridazinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo y similares. Grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

[096] Los términos “heterocicloalquilo” y, de manera intercambiable, “heterociclo”, como se utilizan en este documento, solos o en combinación, se refieren cada uno a un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado (pero no aromático), que contiene por lo menos un heteroátomo como miembro de anillo, en donde cada heteroátomo puede elegirse independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas modalidades, el heterocicloalquilo comprenderá un sistema de anillos espirocíclicos. En ciertas modalidades, el heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros de anillo. En modalidades adicionales, el heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros de anillo. En ciertas modalidades, el heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 8 miembros de anillo en cada anillo. En modalidades adicionales, el heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 7 miembros de anillo en cada anillo. Incluso en modalidades adicionales, el heterocicloalquilo comprenderá de 5 a 6 miembros de anillo en cada anillo. En modalidades adicionales, el heterociclo comprenderá un sistema de anillos bicíclicos. En modalidades adicionales, el heterociclo comprenderá un sistema de anillos tricíclicos. En modalidades adicionales, el heterociclo comprenderá un

sistema de anillos bicíclicos, y el sistema de anillos bicíclicos comprende un anillo de tres átomos. En modalidades adicionales, el heterociclo comprenderá un sistema de anillos bicíclicos, y el sistema de anillos bicíclicos comprende un anillo de cuatro átomos. En modalidades adicionales, el heterociclo comprenderá un sistema de anillos bicíclicos, y el sistema de anillos bicíclicos comprende un anillo de cinco átomos. En modalidades adicionales, el heterociclo comprenderá un sistema de anillos bicíclicos, y el sistema de anillos bicíclicos comprende un anillo de pirrolidina. “Heterocicloalquilo” y “heterociclo” pretenden incluir sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de miembros de anillo de nitrógeno terciario, y sistemas de anillos fusionados carbocíclicos y fusionados benzo y, adicionalmente, ambos términos también incluyen sistemas donde un anillo heterociclo se fusiona a un grupo arilo, como se define en este documento, o un grupo heterociclo adicional. Ejemplos de grupos heterociclo incluyen 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilo, aziridinilo, azetidínilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrocinolinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo y similares. Los grupos heterociclo se sustituyen opcionalmente, a menos que se prohíba específicamente.

[097] El término “hidrazinilo” como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a dos grupos amino unidos por un enlace sencillo, es decir, –N–N–.

[098] El término “hidroxi”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a –OH.

[099] El término “hidroxialquilo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo hidroxilo unido a la fracción molecular de origen a través de un grupo alquilo.

[0100] El término “imino”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a =N–.

[0101] El término “iminohidroxilo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a =N(OH) y =N–O–.

[0102] La frase “en la cadena principal” se refiere a la cadena contigua o adyacente más larga de átomos de carbono, que inicia en el punto de unión de un grupo a los compuestos de cualquiera de las fórmulas dadas a conocer en este documento.

[0103] El término “isocianato” se refiere a un grupo –NCO.

[0104] El término “isotiocianato” se refiere a un grupo –NCS.

[0105] La frase “cadena lineal de átomos” se refiere a la cadena recta más larga de átomos independientemente seleccionados de entre carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0106] El término “inferior”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, donde no se defina específicamente de otra manera, significa que contiene de 1 hasta, y que incluye, 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆).

[0107] El término “arilo inferior”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, significa fenilo o naftilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente como se dispone.

[0108] El término “heteroarilo inferior”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, significa ya sea 1) heteroarilo monocíclico que comprende cinco o seis miembros de anillo, de los cuales entre uno y cuatro miembros pueden ser heteroátomos elegidos de entre N, O y S, o 2) heteroarilo bicíclico, en donde cada uno de los anillos fusionados comprende cinco o seis miembros de anillo, que comprenden entre ellos uno a cuatro heteroátomos elegidos de entre N, O y S.

[0109] El término “cicloalquilo inferior”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, significa un cicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros de anillo (es decir, cicloalquilo C₃-C₆). Los cicloalquilos inferiores pueden estar insaturados. Ejemplos de cicloalquilo inferior incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[0110] El término “heterocicloalquilo inferior”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, significa un heterocicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros de anillo, de los cuales entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos elegidos de entre N, O y S (es decir, heterocicloalquilo C₃-C₆). Ejemplos de heterocicloalquilos inferiores incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. Los heterocicloalquilos inferiores pueden estar insaturados.

[0111] El término “amino inferior”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a -NRR', en donde R y R' se eligen independientemente de entre hidrógeno y alquilo inferior, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente.

[0112] El término “mercaptilo” como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo RS-, donde R es como se define en este documento.

[0113] El término “nitro”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a -NO₂.

[0114] Los términos “oxi” u “oxa”, como se utilizan en este documento, solos o en combinación, se refieren a —O— .

[0115] El término “oxo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a =O .

[0116] El término “perhaloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno.

[0117] El término “perhaloalquilo” como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno.

[0118] El término “sistema de anillos espirocíclicos” se refiere a un sistema de anillos policíclicos que comprende dos anillos, de modo tal que un solo átomo es común para ambos anillos.

[0119] Los términos “sulfonato”, “ácido sulfónico” y “sulfónico”, como se utilizan en este documento, solos o en combinación, se refieren al grupo $\text{—SO}_3\text{H}$ y su anión, dado que el ácido sulfónico se utiliza en la formación de sales.

[0120] El término “sulfanilo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a —S— .

[0121] El término “sulfinilo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a —S(O)— .

[0122] El término “sulfonilo”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a $\text{—S(O)}_2\text{—}$.

[0123] El término “N-sulfonamido” se refiere a un grupo $\text{RS(=O)}_2\text{NR}'$ con R y R' como se definen en este documento.

[0124] El término “S-sulfonamido” se refiere a un grupo $\text{—S(=O)}_2\text{NRR}'$, con R y R' como se definen en este documento.

[0125] Los términos “tia” y “tio”, como se utilizan en este documento, solos o en combinación, se refieren a un grupo —S— o un éter, en donde el oxígeno se reemplaza con azufre. Los derivados oxidados del grupo tio, particularmente sulfinilo y sulfonilo, se incluyen en la definición de tia y tio.

[0126] El término “tiol”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo —SH .

[0127] El término “tiocarbonilo”, como se utiliza en este documento, cuando está solo, incluye tioformilo —C(S)H y, en combinación, es un grupo —C(S)— .

[0128] El término “N-tiocarbamilo” se refiere a un grupo $\text{ROC(S)NR}'$ -, con R y R' como se definen en este documento.

[0129] El término “O-tiocarbamilo” se refiere a un grupo $-\text{OC(S)NRR}'$, con R y R' como se define en este documento.

[0130] El término “tiocianato” se refiere a un grupo $-\text{CNS}$.

[0131] El término “trihalometanosulfonamido” se refiere a un grupo $\text{X}_3\text{CS(O)}_2\text{NR}$ - con X como halógeno y R como se define en este documento.

[0132] El término “trihalometanosulfonilo” se refiere a un grupo $\text{X}_3\text{CS(O)}_2$ - donde X es un halógeno.

[0133] El término “trihalometoxi” se refiere a un grupo X_3CO - donde X es un halógeno.

[0134] El término “sililo trisustituido”, como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo silicona sustituido en sus tres valencias libres con grupos como se listan en el presente documento bajo la definición de amino sustituido. Los ejemplos incluyen trimetilsililo, ter-butildimetilsililo, trifenilsililo y similares.

[0135] Cualquier definición en el presente documento puede utilizarse en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convenio, el segundo elemento de cualquier definición semejante es aquel que se une a la fracción original. Por ejemplo, el grupo compuesto alquilamino puede representar un grupo alquilo unido a la molécula de origen a través de un grupo amido, y el término alcoxialquilo puede representar un grupo alcoxi unido a la molécula de origen a través de un grupo alquilo.

[0136] Cuando un grupo se define como “nulo”, lo que se quiere decir es que el grupo está ausente.

[0137] El término “opcionalmente sustituido” significa que el grupo antecedente puede estar sustituido o no sustituido. Cuando se sustituyen, los sustituyentes de un grupo “opcionalmente sustituido” pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre los siguientes grupos o un conjunto designado particular de grupos, solos o en combinación: alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanoilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalquenilo inferior, haloalquinilo inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior,

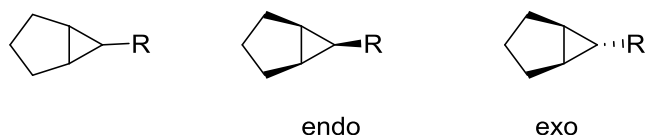
arilitio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N_3 , SH, SCH₃, C(O)CH₃, CO₂CH₃, CO₂H, piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato inferior y urea inferior. En casos donde sea estructuralmente factible, dos sustituyentes pueden unirse en conjunto para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado de cinco, seis o siete miembros, que consiste en cero a tres heteroátomos, por ejemplo, que forma metilendioxi o etilendioxi. Un grupo opcionalmente sustituido puede estar no sustituido (por ejemplo, -CH₂CH₃), completamente sustituido (por ejemplo, -CF₂CF₃), monosustituido (por ejemplo, -CH₂CH₂F) o sustituido a un nivel cualquiera en medio de completamente sustituido y monosustituido (por ejemplo, -CH₂CF₃). En casos donde los sustituyentes se indican sin calificación en cuanto a la sustitución, se abarcan las formas tanto sustituidas como sin sustituir. En casos donde un sustituyente se califica como “sustituido”, se pretende específicamente la forma sustituida. Adicionalmente, diferentes conjuntos de sustituyentes opcionales para una fracción particular pueden definirse según se necesite y, en estos casos, la sustitución opcional será como se define, a menudo inmediatamente después de la frase, “opcionalmente sustituido con”.

[0138] El término R o el término R', al aparecer por sí mismos y sin una designación numérica, a menos que se defina de otra manera, se refieren a una fracción elegida de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente. Se entenderá que estos grupos R y R' están opcionalmente sustituidos, como se define en este documento. Ya sea que un grupo R tenga o no una designación numérica, todo grupo R, incluyendo R, R' y Rⁿ donde n = (1, 2, 3, ...n), todo sustituyente y todo término se entenderán como independientes de cualquier otro desde el punto de vista de la selección a partir de un grupo. Si cualquier variable, sustituyente o término (por ejemplo, arilo, heterociclo, R, etc.) se presenta más de una vez en una fórmula o estructura genérica, su definición en cada presentación es independiente de la definición en cualquier otra presentación. Los expertos en la técnica reconocerán además que ciertos grupos pueden unirse a una molécula de origen o pueden ocupar una posición en una cadena de elementos desde cualquier extremo tal como se escribe. Por ejemplo, un grupo asimétrico, tal como -C(O)N(R)-, puede unirse a la porción original ya sea en el carbono o el nitrógeno.

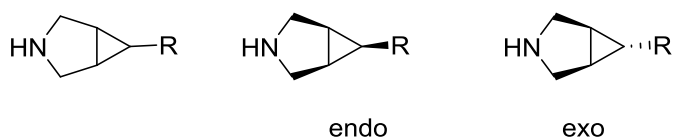
[0139] Existen centros asimétricos en los compuestos dados a conocer en este documento. Estos centros se designan por los símbolos “R” o “S”, lo que depende de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, incluyendo formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como d-isómeros y l-isómeros, y mezclas

de los mismos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden prepararse de manera sintética, a partir de materiales de inicio comercialmente disponibles que contienen centros quirales o por la preparación de mezclas de productos enantioméricos, seguido por la separación, tal como conversión, a una mezcla de diastereómeros, seguido por separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales, o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Los compuestos de inicio de estereoquímica particular se encuentran comercialmente disponibles o pueden elaborarse y resolverse por técnicas conocidas en el arte. Adicionalmente, los compuestos dados a conocer en este documento pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros *cis*, *trans*, *sin*, *anti*, *entgegen* (E) y *zusammen* (Z), así como las mezclas apropiadas de los mismos. Adicionalmente, los compuestos pueden existir como tautómeros, y todos los isómeros tautoméricos se proporcionan por esta invención. Adicionalmente, los compuestos dados a conocer en este documento pueden existir en forma no solvatada, así como solvatada con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas.

[0140] Ciertos compuestos en la presente divulgación contienen fracciones biciclo[3.1.0]heptano con sustitución en la posición 7. Se apreciará que existen dos isómeros para esta fracción, los cuales se denominarán endo y exo. La geometría de los isómeros endo y exo se delinea en las estructuras representativas a continuación:



[0141] Ciertos compuestos en la presente divulgación contienen fracciones 7-azabicyclo[3.1.0]heptano con sustitución en la posición 7. Se apreciará que existen dos isómeros para esta fracción, los cuales se denominarán endo y exo. La geometría de los isómeros endo y exo se delinea en las estructuras representativas a continuación:



[0142] El término “enlace” se refiere a un enlace covalente entre dos átomos, o dos fracciones cuando los átomos unidos por el enlace se consideran como parte de una subestructura más grande. Un enlace puede ser sencillo, doble o triple, a menos que se

especifique de otra manera. Una línea discontinua entre dos átomos en un dibujo de una molécula indica que un enlace adicional puede estar presente o ausente en esa posición.

[0143] El término “enfermedad”, como se utiliza en este documento, tiene la intención de ser en general un sinónimo, y se utiliza de manera intercambiable con los términos “trastorno”, “síndrome” y “padecimiento” (como en padecimiento médico), en cuanto a que todos reflejan una condición anormal del cuerpo humano o animal, o de una de sus partes, que afecta el funcionamiento normal, típicamente se manifiesta por signos y síntomas distintivos, y ocasiona que el humano o animal tenga una duración o calidad de vida reducida.

[0144] Un “trastorno cognitivo”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a un trastorno de salud mental en el cual la pérdida de función cognitiva es el síntoma primario, y que afecta sobre todo al aprendizaje, memoria, percepción y/o resolución de problemas. Los trastornos cognitivos incluyen amnesia, demencia y delirio. Las causas pueden incluir daño a las porciones de memoria del cerebro, ya sea de traumatismo o quimioterapia.

[0145] El término “terapia de combinación” significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una condición terapéutica o trastorno descrito en la presente descripción. Esta administración abarca la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una sola cápsula que tiene una relación fija de ingredientes activos, o en múltiples cápsulas separadas para cada ingrediente activo. Además, tal administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de manera secuencial. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos favorables de la combinación farmacológica para tratar los padecimientos o trastornos descritos en este documento.

[0146] “Agente de unión a DLK” se utiliza en el presente documento para referirse a un compuesto que exhibe una K_d con respecto a DLK de no más de aproximadamente 100 μM y, más típicamente, no más de aproximadamente 50 μM , al medirse en el ensayo de unión a DLK descrito en general en el presente documento. El ensayo de unión a DLK mide la K_d (constante de disociación) para la unión de un compuesto con el sitio activo de DLK. Se ha descubierto que ciertos compuestos, dados a conocer en este documento, se unen a DLK. En ciertas modalidades los compuestos exhibirán una K_d con respecto a DLK de no más de aproximadamente 10 μM ; en modalidades adicionales los compuestos exhibirán una K_d con respecto a DLK de no más de aproximadamente 1 μM ; todavía en modalidades adicionales los compuestos exhibirán una K_d con respecto a DLK de no más de aproximadamente 0.1

μM ; todavía en modalidades adicionales los compuestos exhibirán una K_d con respecto a DLK de no más de aproximadamente 10 nM, al medirse en el ensayo de DLK descrito en el presente documento.

[0147] La frase “terapéuticamente efectiva” pretende calificar la cantidad de ingredientes activos utilizados en el tratamiento de una enfermedad o trastorno, o al efectuar un criterio de valoración clínico.

[0148] El término “terapéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos (o sales, profármacos, tautómeros, formas zwitteriónicas, etc.) que son adecuados para utilizarse en contacto con los tejidos de los pacientes sin una indebida toxicidad, irritación y respuesta alérgica, son acordes con una relación razonable beneficio/riesgo, y son efectivos para su uso pretendido.

[0149] Como se utiliza en este documento, la referencia a “tratamiento” de un paciente pretende incluir la profilaxis. El tratamiento también puede ser preventivo en su naturaleza, es decir, puede incluir la prevención de la enfermedad. La prevención de una enfermedad puede involucrar la protección completa de la enfermedad, por ejemplo, como en el caso de la prevención de infección con un patógeno, o puede involucrar la prevención de la progresión de enfermedad. Por ejemplo, la prevención de una enfermedad puede no significar la exclusión completa de cualquier efecto en relación con las enfermedades a cualquier nivel sino, en cambio, puede significar la prevención de los síntomas de una enfermedad a un nivel clínicamente significativo o detectable. La prevención de enfermedades también puede significar la prevención de la progresión de una enfermedad a una fase posterior de la enfermedad.

[0150] El término “paciente” por lo general es sinónimo del término “sujeto” e incluye todos los mamíferos, incluyendo humanos. Ejemplos de pacientes incluyen humanos, ganado tal como vacas, cabras, ovejas, cerdos y conejos, y animales de compañía tales como perros, gatos, conejos y caballos. Preferiblemente, el paciente es un humano.

El término “profármaco” se refiere a un compuesto que se hace más activo *in vivo*. Ciertos compuestos dados a conocer en este documento también pueden existir como profármacos, como se describe en *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley- VHCA, Zurich, Switzerland 2003). Los profármacos de los compuestos descritos en este documento son formas estructuralmente modificadas del compuesto, que se someten fácilmente a cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Adicionalmente, los

profármacos pueden convertirse al compuesto por métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente a un compuesto cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado. Los profármacos a menudo son útiles dado que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto o el fármaco original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles por administración oral, mientras que el fármaco original no. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada, en las composiciones farmacéuticas, sobre el fármaco original. Una amplia diversidad de derivados de profármacos se conoce en la técnica, tales como aquellos que dependen de escisión hidrolítica o activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco, puede ser un compuesto el cual se administra como éster (el “profármaco”), pero luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Ejemplos adicionales incluyen derivados peptídico de un compuesto.

[0151] Los compuestos dados a conocer en este documento pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. La presente invención incluye compuestos listados anteriormente en forma de sales, incluyendo sales de adición de ácido. Las sales adecuadas incluyen aquellas formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos. Estas sales de adición de ácido normalmente serán farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de sales no farmacéuticamente aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. También pueden formarse sales de adición de base y ser farmacéuticamente aceptables. Para una exposición más completa de la preparación y selección de sales, refiérase a *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Suiza, 2002).

[0152] El término “sal terapéuticamente aceptable”, como se utiliza en este documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos dados a conocer en este documento, las cuales son solubles o pueden dispersarse en agua o aceite y son terapéuticamente aceptables, como se define en este documento. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación final de los compuestos, o por separado al hacer reaccionar el compuesto apropiado en forma de la base libre con un ácido adecuado. Sales representativas de adición de ácidos incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, digluconato, formiato, fumarato, gentsato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato,

bromhidrato, hidroyoduro, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato (p-tosilato) y undecanoato. También los grupos básicos en los compuestos dados a conocer en este documento pueden cuaternizarse con metil, etil, propil y butil cloruros, bromuros y yoduros; dimetil, dietil, dibutil y diamil sulfatos; decil, lauril, miristil y esteril cloruros, bromuros y yoduros; y bencil y fenetil bromuros. Ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico. Las sales también pueden formarse por la coordinación de los compuestos con un ión de metal de álcali o alcalinotérreo. Por tanto, la presente invención contempla sales de sodio, potasio, magnesio y calcio de los compuestos dados a conocer en este documento, y similares.

[0153] Las sales de adición de bases pueden prepararse durante el aislamiento y purificación final de los compuestos al hacer reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico, o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de las sales terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes no tóxicos de aminas cuaternarias, tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, *N,N*-dimetilnilina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibencilfenetilamina, 1-efenamina y *N,N'*-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas, útiles para la formación de sales de adición de bases, incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

[0154] Aunque puede ser posible que los compuestos de la invención objeto se administren como el químico sin purificar, también es posible presentarlos como formulación farmacéutica. Por consiguiente, en este documento se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de ciertos compuestos dados a conocer en este documento, o una o más sales, ésteres, profármacos, amidas o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en conjunto con uno o más portadores farmacéuticamente

aceptables de los mismos y, opcionalmente, uno o más ingredientes terapéuticos distintos. Los portadores deben ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, y no perjudiciales para el destinatario de los mismos. La formulación apropiada es dependiente de la ruta de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, portadores y excipientes reconocidos puede utilizarse, cuando sea adecuado y como se entiende en la técnica. Las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en este documento pueden elaborarse en cualquier forma conocida en la técnica, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulado, elaboración de grageas, disgregación, emulsión, encapsulado, entrapado o compresión.

[0155] Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedular), intraperitoneal, a través de mucosas, transdérmica, rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular) aunque la ruta más adecuada puede depender, por ejemplo, del padecimiento y trastorno del receptor. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos reconocidos en la técnica de la farmacia. Típicamente, estos métodos incluyen la etapa asociar un compuesto de la invención objeto, o una sal, éster, amida, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (“ingrediente activo”) con el portador, el cual constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan al asociar de manera íntima y uniforme el ingrediente activo con portadores líquidos, o con portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces, si es necesario, conformar el producto a la formulación deseada.

[0156] Las formulaciones de los compuestos dados a conocer en este documento, adecuados para la administración oral, pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o tabletas, que contienen, cada una, una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como polvo o gránulos, como solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, o como emulsión líquida aceite en agua o emulsión líquida agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse como inyección rápida, electuario o pasta.

[0157] Las preparaciones farmacéuticas que pueden utilizarse en forma oral incluyen tabletas, cápsulas rígidas hechas de gelatina, así como cápsulas suaves selladas hechas de gelatina, y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las tabletas pueden elaborarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas

comprimidas pueden prepararse al comprimir, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma de libre flujo, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglutinantes, diluyentes inertes, o agentes lubricantes, tensoactivos o dispersantes. Las tabletas moldeadas pueden elaborarse al moldear, en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte. Las tabletas opcionalmente pueden recubrirse o acanalarse, y pueden formularse con el fin de proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en las mismas. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para esta administración. Las cápsulas rígidas pueden contener los ingredientes activos en mezcla con un relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas suaves, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden agregarse estabilizantes. Se proporcionan centros de grageas con recubrimientos adecuados. Para este propósito, pueden utilizarse soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y solventes o mezclas de solventes orgánicos adecuados. Colorantes o pigmentos pueden agregarse a las tabletas o recubrimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

[0158] Los compuestos pueden formularse para administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección rápida o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollitas o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante agregado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollitas y viales sellados, y pueden almacenarse en forma de polvo o en una condición de secado por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua estéril libre de pirógenos, inmediatamente antes de su uso. Soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo previamente descrito.

[0159] Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles para inyección, acuosas y no acuosas (oleosas), de los compuestos activos, las cuales pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos que vuelven a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de ajonjolí, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que incrementan la solubilidad de los compuestos para hacer posible la preparación de soluciones altamente concentradas.

[0160] Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también pueden formularse como preparación de depósito. Estas formulaciones de larga acción pueden administrarse por implante (por ejemplo, de manera subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

[0161] Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas, losanges, pastillas o geles formulados de manera convencional. Estas composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base de sabor, tal como sacarosa y acacia o tragacanto.

[0162] Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases convencionales de supositorios tales como mantequilla de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.

[0163] Ciertos compuestos dados a conocer en este documento pueden administrarse tópicamente, es decir, por administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto dado a conocer en este documento, externamente a la epidermis o la cavidad bucal, y la instilación de este compuesto en el oído, ojo y nariz, de tal modo que el compuesto no entre de manera significativa a la corriente sanguínea. En contraste, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

[0164] Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel al sitio de inflamación, tales como geles, linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para la administración al ojo, oído o nariz. El ingrediente activo para la administración tópica puede comprender, por ejemplo, de 0.001% a 10% p/p (en peso) de la formulación. En ciertas modalidades, el ingrediente activo puede comprender tanto como 10% p/p. En otras modalidades, puede comprender menos de 5% p/p. En ciertas modalidades, el ingrediente activo puede comprender de 2% p/p a 5% p/p. En otras modalidades, puede comprender de 0.1% a 1% p/p de la formulación.

[0165] Para la administración por inhalación, los compuestos pueden suministrarse de manera conveniente desde un insuflador, paquetes presurizados de nebulizador u otro medio conveniente para suministrar un rocío en aerosol. Los paquetes presurizados pueden comprender un propulsor adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse al proporcionar una válvula para suministrar una cantidad medida. Alternativamente, para la administración por inhalación o insuflación, los compuestos de acuerdo con la invención pueden tomar la forma de una composición seca en polvo, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto y una base adecuada en polvo, tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, gelatina o paquetes blíster desde los cuales el polvo puede administrarse con la ayuda de un inhalador o insuflador.

[0166] Las formulaciones preferidas de dosificación unitaria son aquellas que contienen una dosis efectiva, como se indica posteriormente en este documento, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

[0167] Se entenderá que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones descritas antes pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, que tienen interés en cuanto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

[0168] Los compuestos pueden administrarse en forma oral o mediante inyección en una dosis de 0.1 a 500 mg/kg por día. El intervalo de dosis para humanos adultos generalmente es de 5 mg a 2 g/día. Las tabletas u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas pueden contener, de manera conveniente, una cantidad de uno o más compuestos, la

cual es efectiva en esta dosificación o como múltiplo de la misma, por ejemplo, unidades que contienen 5 mg a 500 mg, usualmente alrededor de 10 mg a 200 mg.

[0169] La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores, para producir una sola forma de dosificación, variará dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular.

[0170] Los compuestos pueden administrarse en diversos modos, por ejemplo, en forma oral, tópicamente o por inyección. La cantidad precisa de compuesto administrado a un paciente será la responsabilidad del médico tratante. El nivel específico de dosis para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dietas, tiempo de administración, ruta de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica, el trastorno preciso que se trata, y la severidad de la indicación o padecimiento que se trata. También, la ruta de administración puede variar, lo que depende del padecimiento y su severidad.

[0171] En ciertos casos, puede ser apropiado administrar por lo menos uno de los compuestos descritos en este documento (o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo) en combinación con otro agente terapéutico. A modo de ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente al recibir uno de los compuestos en este documento es hipertensión, entonces puede ser apropiado administrar un agente antihipertensión en combinación con el agente terapéutico inicial. O, a modo de ejemplo solamente, la efectividad terapéutica de uno de los compuestos descritos en este documento puede potenciarse por la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante puede tener sólo un mínimo beneficio terapéutico pero, en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global para el paciente se potencia). O, a modo de ejemplo solamente, el beneficio experimentado por un paciente puede incrementarse al administrar uno de los compuestos descritos en este documento con otro agente terapéutico (el cual también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico. A modo de ejemplo solamente, en un tratamiento para diabetes que implica la administración de uno de los compuestos descritos en este documento, un beneficio terapéutico incrementado puede resultar al ofrecer también al paciente otro agente terapéutico para la diabetes. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o padecimiento que se trata, el beneficio global experimentado por el paciente simplemente puede ser la

adición de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

[0172] Los ejemplos específicos no limitantes de posibles terapias de combinación incluyen el uso de ciertos compuestos de la invención con: donepezil, rivastigmina, galantamina y memantina. Los ejemplos adicionales incluyen anticuerpos anti-amiloides y vacunas, anticuerpos anti-Ab y vacunas, anticuerpos anti-tau y vacunas, inhibidores de β -secretasa, agonistas de 5-HT₄, antagonistas de 5-HT₆, antagonistas de 5-HT_{1a}, agonistas de receptores nicotínicos $\alpha 7$, antagonistas de receptores 5-HT₃, inhibidores de PDE₄, inhibidores de O-glicnasa, y otros medicamentos aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Los ejemplos adicionales incluyen metformina, minociclina, activador de plasminógeno tisular, y otras terapias que mejoran la supervivencia neuronal.

[0173] En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (por lo menos uno de los cuales es un compuesto dado a conocer en este documento) pueden administrarse en cualquier orden o incluso de manera simultánea. Si es de manera simultánea, los agentes terapéuticos múltiples pueden proporcionarse en una sola forma unificada, o en múltiples formas (a modo de ejemplo solamente, ya sea como una sola píldora o como dos píldoras separadas). Uno de los agentes terapéuticos puede administrarse en dosis múltiples, o pueden administrarse como dosis múltiples. Si no es simultáneo, el intervalo entre las dosis múltiples puede ser cualquier duración de tiempo que varíe de algunos minutos a cuatro semanas.

[0174] De esta manera, en otro aspecto, ciertas modalidades proporcionan métodos para tratar trastornos mediados por DLK en un sujeto humano o animal en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad, de un compuesto dado a conocer en la presente, efectiva para reducir o prevenir el trastorno en el sujeto, en combinación con por lo menos un agente adicional para el tratamiento del trastorno, que se conoce en la técnica. En un aspecto relacionado, ciertas modalidades proporcionan composiciones terapéuticas que comprenden por lo menos un compuesto dado a conocer en este documento, en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de trastornos mediados por DLK.

[0175] En ciertas modalidades, los compuestos, composiciones y métodos dados a conocer en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades neurológicas que resultan de lesión traumática al sistema nervioso central y neuronas del sistema nervioso periférico.

[0176] En ciertas modalidades, los compuestos, composiciones y métodos dados a conocer en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento de apoplejía.

[0177] En ciertas modalidades, los compuestos, composiciones y métodos dados a conocer en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento de lesión cerebral traumática.

[0178] En ciertas modalidades, los compuestos, composiciones y métodos dados a conocer en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento de lesión de médula espinal.

[0179] En ciertas modalidades, los compuestos, composiciones y métodos dados a conocer en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades neurológicas que resultan de un padecimiento neurodegenerativo crónico.

[0180] En ciertas modalidades, el padecimiento neurodegenerativo es enfermedad de Alzheimer.

[0181] En ciertas modalidades, el padecimiento neurodegenerativo es demencia frontotemporal.

[0182] En ciertas modalidades, el padecimiento neurodegenerativo es enfermedad de Parkinson.

[0183] En ciertas modalidades, el padecimiento neurodegenerativo es enfermedad de Huntington.

[0184] En ciertas modalidades, el padecimiento neurodegenerativo es esclerosis lateral amiotrófica.

[0185] En ciertas modalidades, el padecimiento neurodegenerativo es enfermedad de Alzheimer.

[0186] En ciertas modalidades, el padecimiento neurodegenerativo es ataxia espinocerebelar.

[0187] En ciertas modalidades, el padecimiento neurodegenerativo es parálisis supranuclear progresiva.

[0188] En ciertas modalidades, el padecimiento neurodegenerativo es enfermedad de cuerpos de Lewy.

[0189] En ciertas modalidades, el padecimiento neurodegenerativo es enfermedad de Kennedy.

[0190] En ciertas modalidades, los compuestos, composiciones y métodos dados a conocer en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento de neuropatías que resultan de daño neural.

[0191] En ciertas modalidades, la neuropatía es neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

[0192] En ciertas modalidades, la neuropatía es neuropatía diabética.

[0193] En ciertas modalidades, los compuestos, composiciones y métodos dados a conocer en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos cognitivos.

[0194] En ciertas modalidades, el trastorno cognitivo se ocasiona por intervención farmacológica.

[0195] En ciertas modalidades, el trastorno cognitivo es trastorno cognitivo inducido por quimioterapia.

[0196] En ciertas modalidades, los compuestos, composiciones y métodos dados a conocer en el presente documento pueden coadministrarse con otro agente terapéutico.

[0197] En ciertas modalidades, los compuestos, composiciones y métodos dados a conocer en el presente documento pueden coadministrarse con otro agente terapéutico para el tratamiento de trastornos cognitivos.

[0198] Además de ser útiles para el tratamiento humano, ciertos compuestos y formulaciones dados a conocer en este documento también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

Lista de abreviaciones

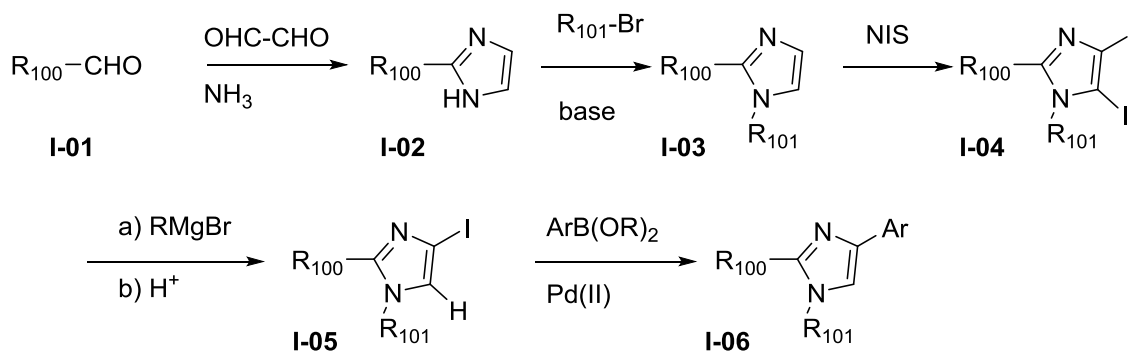
[0199] Ac₂O = anhídrido acético; AcCl = cloruro de acetilo; AcOH = ácido acético; AIBN = azobisisobutironitrilo; ac. = acuoso; Ar = un grupo aromático; BAST = trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre; Bu = butilo; Bu₃SnH = hidruro de tributilestano; CD₃OD = metanol deuterado; CDCl₃ = cloroformo deuterado; CDI = 1,1'-carbonildiimidazol; DAST = trifluoruro de (dietilamino)azufre; dba = dibencilidenacetona; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM = diclorometano; DEAD = dietil azodicarboxilato; DIBAL-H = hidruro de di-iso-butil aluminio; DIEA = DIPEA = N,N-diisopropiletilamina; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO-d₆ = dimetil sulfóxido deuterado; DMSO = dimetil sulfóxido; DPPA = difenilfosforil azida; dppf = 1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno; EDC•HCl = EDCI•HCl = clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; Et = etilo; Et₂O = dietil éter; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; h = hora; HATU = 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato metanaminio; HMDS = hexametildisilazano; HOBt = 1-hidroxibenzotriazol; i-Pr = isopropilo = 2-propilo; i-PrOH = isopropanol; LAH = hidruro de litio y aluminio; LDA = diisopropil amida de litio; LiHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio; MeCN = acetonitrilo; MeI = yoduro de metilo; MeOH = metanol; MP-resina de carbonato = resina de carbonato de trietil amonio metilpoliestireno macroporoso; MsCl = cloruro de mesilo; MTBE = metil butil éter terciario; n-BuLi = n-butilitio; NaHMDS = bis(trimetilsilil)amida de sodio; NaOEt = etóxido de sodio; NaOMe = metóxido de sodio; NaOtBu = t-butóxido de sodio; NBS = N-bromosuccinimida; NCS = N-clorosuccinimida; NIS = N-yodosuccinimida; NMP = N-metil-2-pirrolidona; Pd(PPh₃)₄ = tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0); Pd₂(dba)₃ = tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0); PdCl₂(PPh₃)₂ = dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II); PG = grupo protector; Ph = fenilo; prep-HPLC = cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento; PMB = para-metoxibencilo; PMBCl = cloruro de para-metoxibencilo; PMBOH = alcohol para-metoxibencílico; PyBop = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio; Pyr = piridina; RT = temperatura ambiente; RuPhos = 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo; sat. = saturado; ss = solución saturada; tBu = t-Bu = ter-butilo = 1,1-dimetiletilo; TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio; TBDPS = t-butildifenilsililo; t-BuOH = ter-butanol; T3P = anhídrido propilfosfónico; TEA = Et₃N = trietilamina; TFA = ácido trifluoroacético; TFAA = anhídrido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano; TIPS = triisopropilsililo; Tol = tolueno; TsCl = cloruro de tosilo; Trt = tritilo = (trifenil)metilo; Xantphos = 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; XPhos = 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo.

Métodos sintéticos generales para preparar compuestos

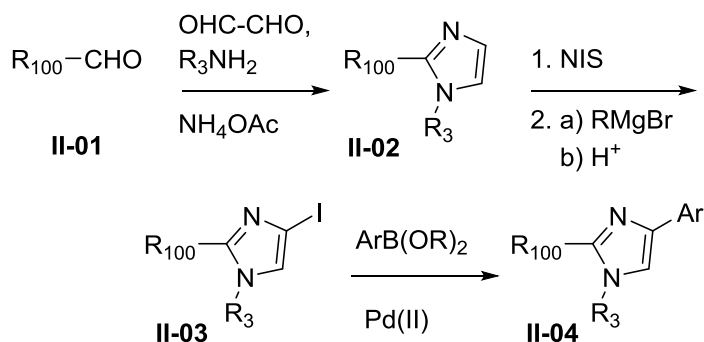
[0200] Los siguientes esquemas pueden utilizarse para practicar la presente invención.

Esquema I



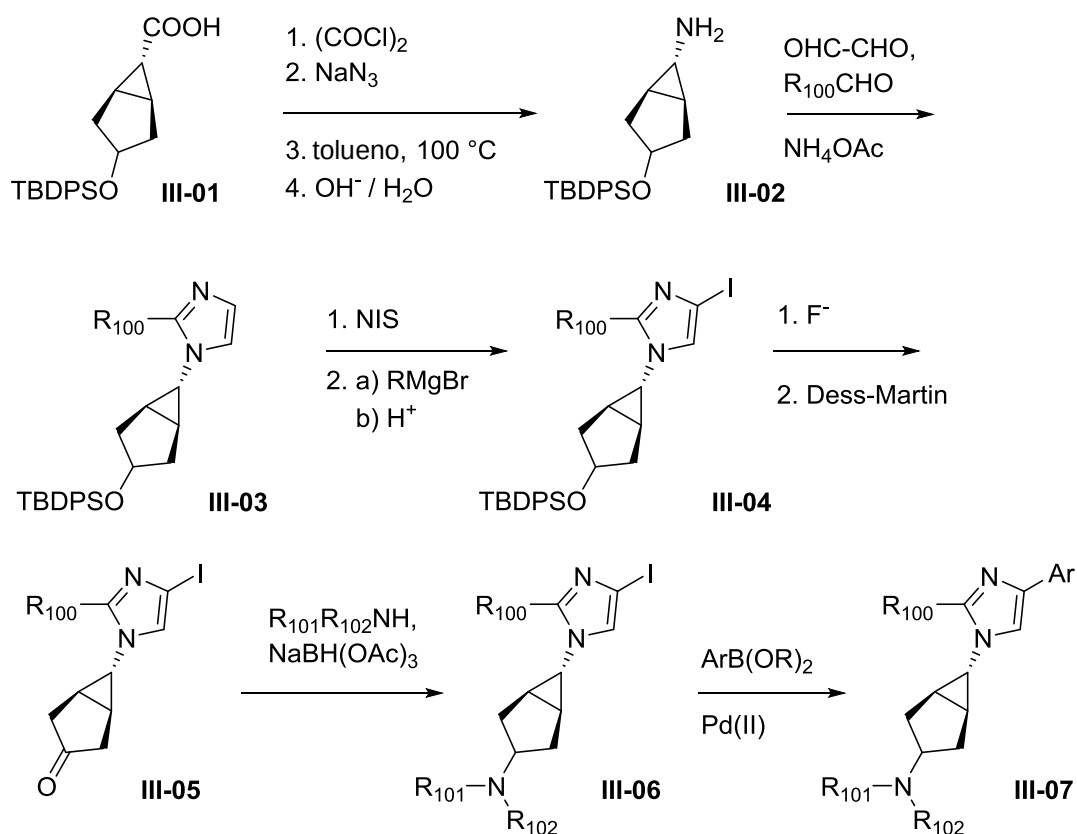
[0201] Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden sintetizarse al utilizar el procedimiento sintético general establecido en el Esquema I. La formación del imidazol **I-02** a partir del aldehído **I-01**, glioxal y amoníaco se sigue por la alquilación de aminas, lo que proporciona **I-03**. La formación selectiva del compuesto monoyodo **I-05** se consigue en un procedimiento en dos etapas: La reacción con dos equivalentes de NIS ofrece el compuesto 4,5-diyodo **I-04**. La transmetalación con un reactivo de Grignard tiene lugar selectivamente en la posición 5, y la especie organometálica resultante se extingue con H^+ para ofrecer el compuesto 4-yodo **I-05**. El compuesto objetivo **I-06** se obtiene por la reacción de un éster arilborónico con el yodoimidazol al utilizar técnicas de acoplamiento bien establecidas.

Esquema II



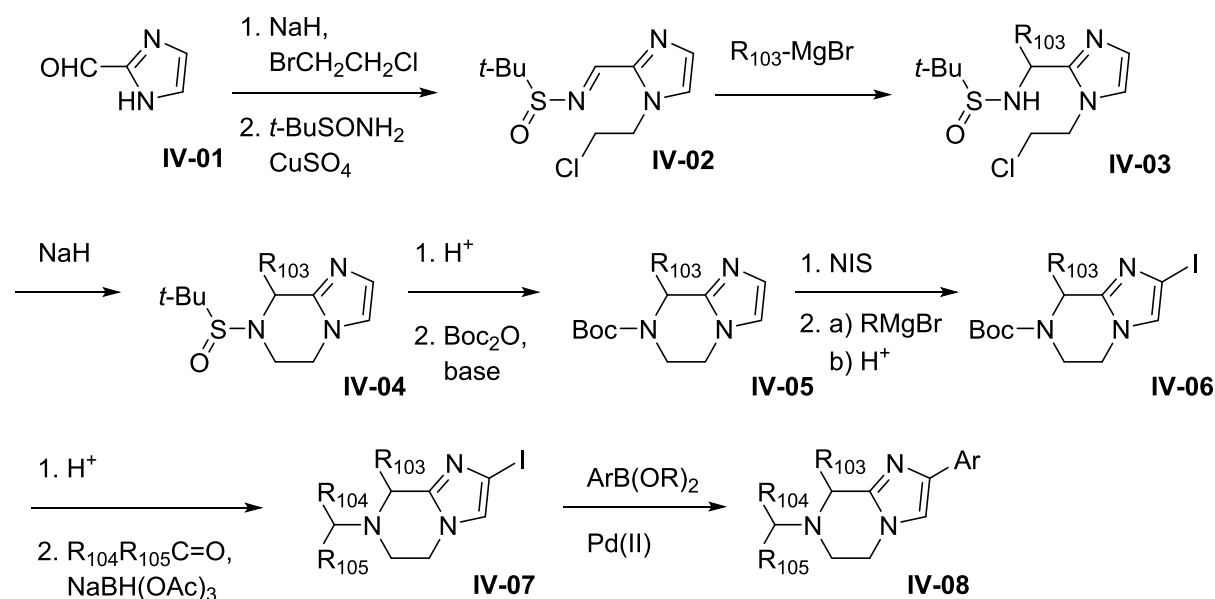
[0202] Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden sintetizarse al utilizar el procedimiento sintético general establecido en el Esquema II. La formación del imidiazol disustituido **II-02** se logra por la reacción del aldehído **II-01**, glioxal y una amina primaria sustituida. El monoyoduro **II-03** se obtiene por el mismo procedimiento en 2 etapas utilizado en el Esquema 1. Finalmente, una reacción de acoplamiento con un éster arilborónico ofrece el producto **II-04**.

Esquema III



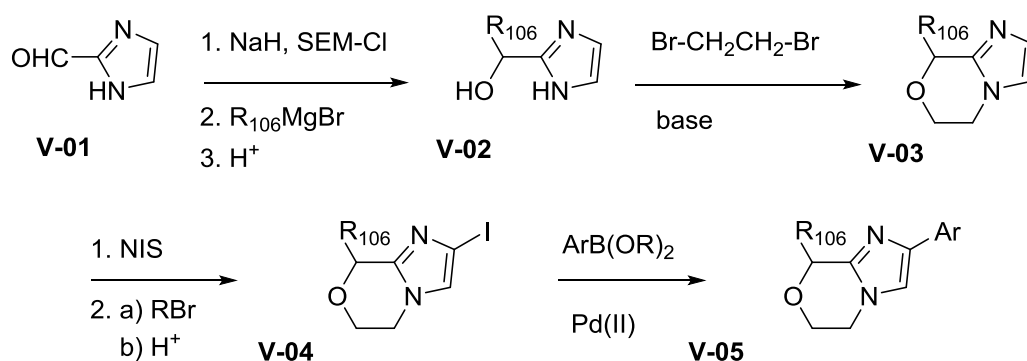
[0203] Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden sintetizarse al utilizar el procedimiento sintético general establecido en el Esquema III. Al utilizar métodos de reordenamiento establecidos, el ácido carboxílico **III-01** se convierte, mediante una secuencia de 4 etapas, a la amina **III-02**. Esta amina se hace reaccionar con glioxal y un aldehído sustituido para ofrecer el imidazol doblemente sustituido **III-03**. El monoyoduro **III-04** se obtiene al utilizar el procedimiento en dos etapas presentado en el Esquema I. En este punto, el silil éter se escinde al utilizar el ión fluoruro, y el alcohol resultante se oxida al compuesto carbonilo **III-05**. La aminación reductiva del compuesto carbonilo ofrece la amina **III-06**. Finalmente, la funcionalidad yodo es adecuada para la sustitución con un éster arilborónico para ofrecer el compuesto objetivo **III-07**.

Esquema IV



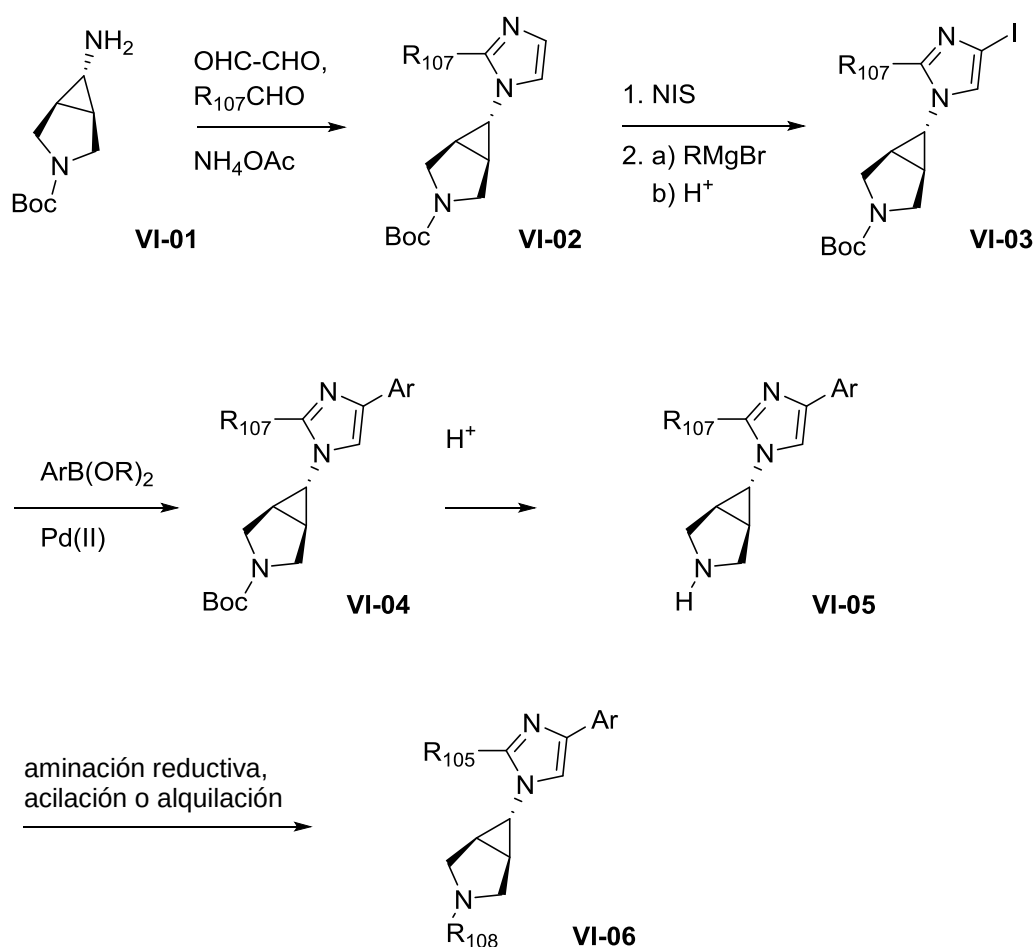
[0204] Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden sintetizarse al utilizar el procedimiento sintético general establecido en el Esquema IV. El imidazol **IV-01** se convierte a **IV-02** mediante un procedimiento en dos etapas que consiste en alquilación, seguida por condensación con una sulfinamida. La funcionalidad imina se hace reaccionar con un reactivo de Grignard para ofrecer **IV-03**. El cierre de anillos se efectúa bajo condiciones alcalinas para ofrecer el compuesto bicíclico **IV-04**. El grupo sulfinamida se intercambia con un grupo protector Boc para ofrecer el carbamato **IV-05**. El monoyoduro se obtiene por el procedimiento en dos etapas presentado en los esquemas anteriores, para ofrecer **IV-06**. El grupo protector Boc se retira bajo condiciones ácidas, y la amina recién desprotegida se condensa bajo condiciones de aminación reductiva para ofrecer el compuesto sustituido **IV-07**. Finalmente, el acoplamiento promovido por metales de transición ofrece el producto **IV-08**.

Esquema V



[0205] Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden sintetizarse al utilizar el procedimiento sintético general establecido en el Esquema V. El aldehído **V-01** se convierte al alcohol secundario **V-02** mediante una secuencia de tres etapas de protección de aminas, reacción de Grignard y desprotección de aminas. La formación de la estructura de anillos fusionados de **V-03** se logra por la alquilación del aminoalcohol con 1,2-dibromoetano. El monoyoduro **V-04** se obtiene mediante un procedimiento en 2 etapas como en los ejemplos previos, y este compuesto se acopla con un ácido organoborónico para ofrecer el compuesto objetivo **V-05**.

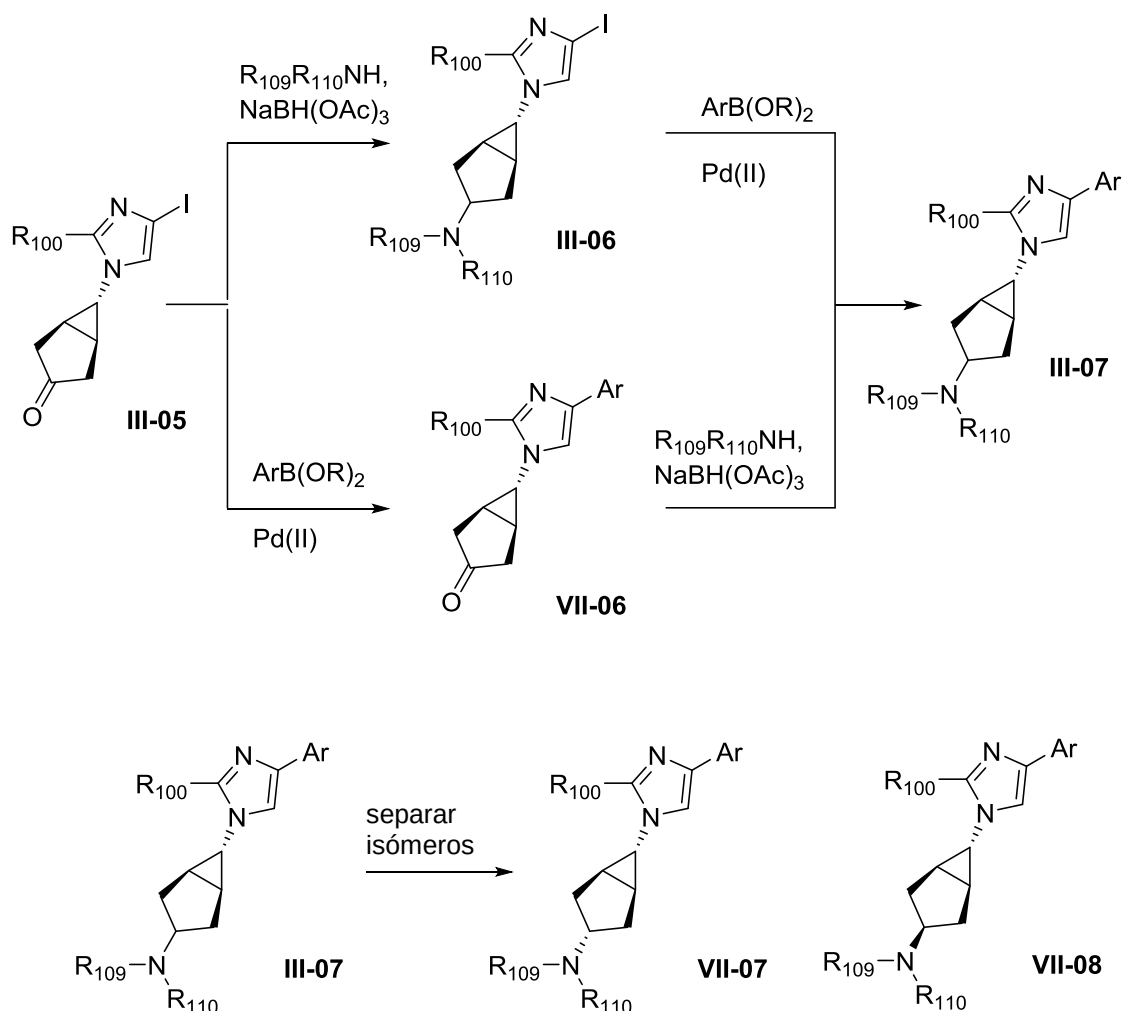
Esquema VI



[0206] Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden sintetizarse al utilizar el procedimiento sintético general establecido en el Esquema VI. La amina **VI-01** se convierte al imidazol disustituido **VI-02** con glioxal y un aldehído apropiado R_2CHO . Como se da a conocer arriba, la formación selectiva del compuesto monoyodo **VI-03** se consigue en un procedimiento en dos etapas. El acoplamiento con un éster arilborónico ofrece el imidazol trisustituido **VI-04**. El grupo Boc se retira bajo condiciones ácidas para ofrecer la amina

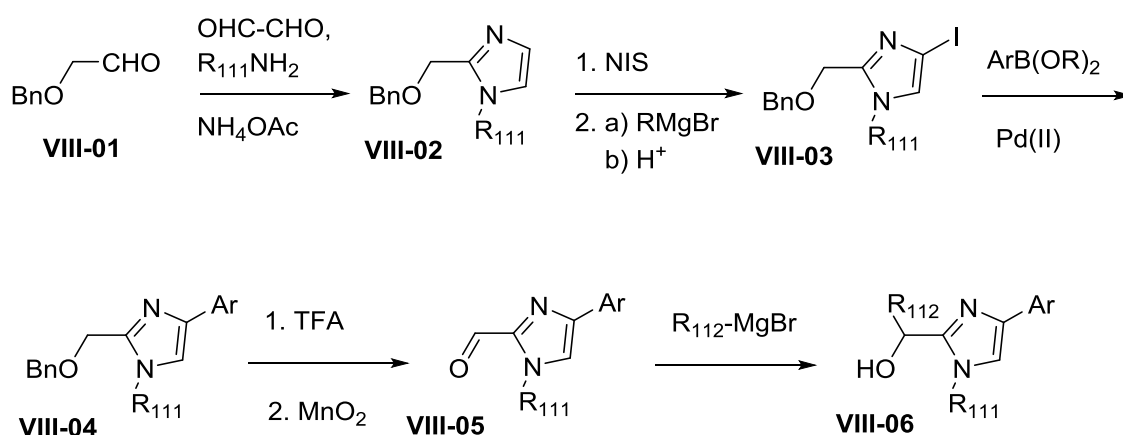
secundaria **VI-05**, que se encuentra disponible para ampliación posterior mediante aminación reductiva, acilación o alquilación.

Esquema VII



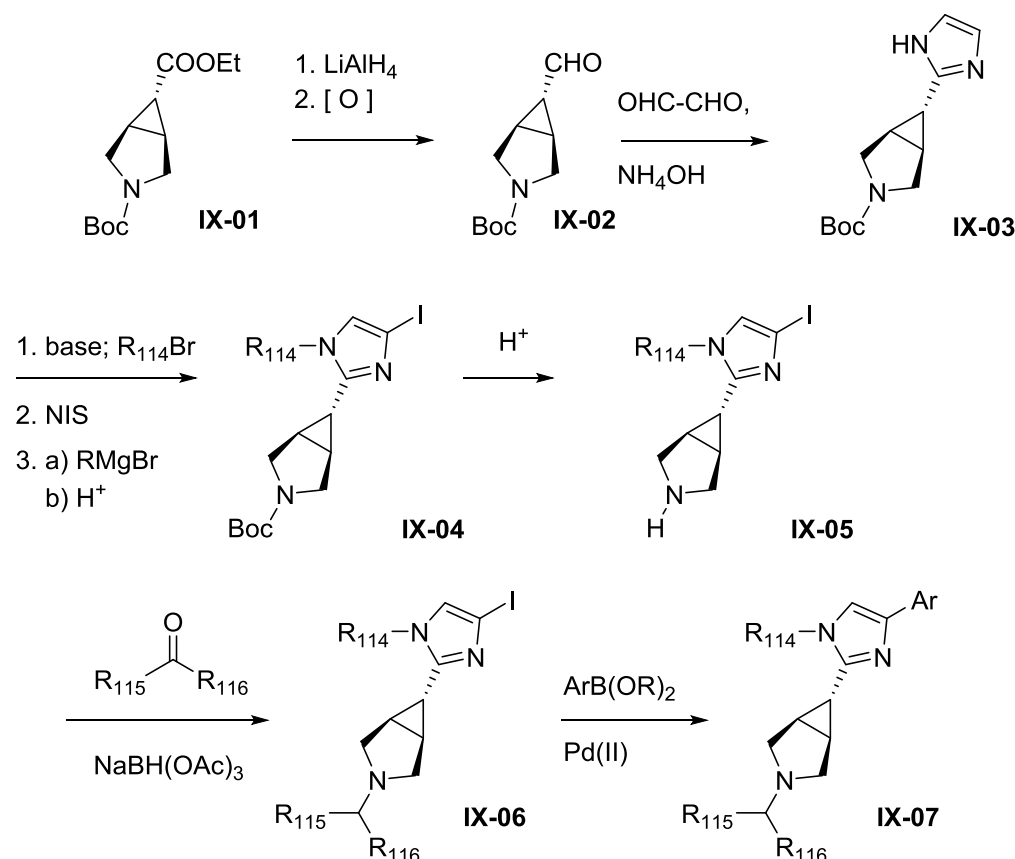
[0207] Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden sintetizarse al utilizar el procedimiento sintético general establecido en el Esquema VII, el cual es una ampliación del Esquema III. La síntesis comienza con el intermediario **III-05**, que puede convertirse a la amina **III-07** mediante el procedimiento en dos etapas (aminación reductiva, seguida por arilación) del Esquema III. Alternativamente, la inversión de la secuencia puede proporcionar la amina **III-07**, que puede separarse para ofrecer los isómeros **VII-07** y **VII-08**.

Esquema VIII



[0208] Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden sintetizarse al utilizar el procedimiento sintético general establecido en el Esquema VIII. El glicolaldehído protegido **VIII-01** se convierte al imidazol disustituido **VIII-02**, seguido por la formación del compuesto monoyodo **VIII-03** mediante el procedimiento en dos etapas dado a conocer arriba. La reacción con un éster arilborónico ofrece el imidazol trisustituido **VIII-04**. El retiro del grupo protector Bn puede conseguirse bajo condiciones ácidas, y el alcohol primario resultante se oxida al carboxaldehído **VIII-05**. Finalmente, la reacción con un reactivo de Grignard ofrece el alcohol secundario **VIII-06**.

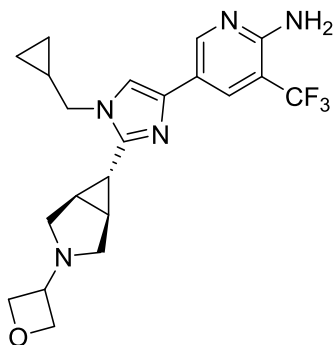
Esquema IX



[0209] Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden sintetizarse al utilizar el procedimiento sintético general establecido en el Esquema IX. El éster **IX-01** se convierte, mediante secuencia de reducción / oxidación, al carboxaldehído **IX-02**. La condensación con glicoxal en presencia de amoníaco ofrece el imidazol **IX-03**. El monoyoduro **IX-04** se obtiene al utilizar el procedimiento en dos etapas presentado en el Esquema I. En este punto, el grupo Boc se escinde al utilizar ácido para ofrecer la amina secundaria **IX-05**. La reacción con un compuesto carbonilo adecuado, bajo condiciones de aminación reductiva, ofrece la amina **IX-06**. Finalmente, la funcionalidad yodo es adecuada para la sustitución con un éster arilborónico para ofrecer el compuesto objetivo **IX-07**.

EJEMPLO 1

5-(1-(ciclopropilmetil)-2-((1R,5S,6r)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina



Etapas 1: 3-ter-butyl 6-etil 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3,6-dicarboxilato

[0210] A una solución de ter-butyl 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (15.0 g, 88.6 mmol) y $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0.590 g, 1.33 mmol), en CH_2Cl_2 (300 ml), se adicionó por goteo una solución de etil diazoacetato (13.05 ml, 124.1 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) durante 60 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (0% a 50% de EtOAc en éter de petróleo) para ofrecer el compuesto del título como un aceite amarillo claro (4.8 g, 21%).

[0211] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.68 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.41 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Etapas 2: (1R,5S,6r)-ter-butyl 6-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

[0212] A una solución del producto de la etapa previa (4.8 g, 19 mmol), en THF (45 ml), se adicionó LiAlH_4 (0.714 g, 18.8 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a RT por 2 h, luego se trató con NaOH ac. 1 M y se extrajo con EtOAc (3 X 45 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título como un aceite amarillo, el cual se utilizó sin purificación posterior (3.56 g, 89%).

[0213] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.63-3.53 (m, 3H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 2H), 1.43-1.41 (m, 12H), 0.95 (m, 1H).

Etapas 3: (1R,5S,6r)-ter-butyl 6-formil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

[0214] A una solución del producto de la etapa previa (3.5 g, 16 mmol), en CH_2Cl_2 (150 ml), se adicionó 3,3,3-triacetoxi-3-yodoftálico (10.76 g, 24.62 mmol). La mezcla se agitó a RT por 2 h, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (éter de petróleo:EtOAc 5:1) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (2.05 g, 59%).

[0215] MS (ES^+) $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ requiere: 211, encontrado: 234 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Etapa 4: (1R,5S,6r)-ter-butil 6-(1H-imidazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

[0216] A una solución en agitación del producto de la etapa previa (2.03 g, 9.61 mmol), en metanol (30 ml), se adicionó solución de NH_4OH (13.36 ml, 96.09 mmol) y glioxal (0.5325 ml, 10.57 mmol). La mezcla se agitó a RT durante la noche, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc (2 X 60 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (0% a 5% de MeOH en CH_2Cl_2) para ofrecer el compuesto del título como un sólido amarillo (2.24 g, 94%).

[0217] MS (ES^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ requiere: 249, encontrado: 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: (1R,5S,6r)-ter-butil 6-(1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

[0218] A una mezcla del producto de la etapa previa (2.24 g, 8.98 mmol) y Cs_2CO_3 (8.87 g, 27.0 mmol), en DMF (15 ml), se adicionó bromometilciclopropano (1.31 ml, 13.5 mmol). La mezcla se agitó a RT durante la noche, luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 X 45 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (3 X 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (0% a 5% de MeOH en CH_2Cl_2) para ofrecer el compuesto del título como un aceite amarillo (1.71 g, 63%).

[0219] MS (ES^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ requiere: 303, encontrado: 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 6: (1R,5S,6r)-ter-butil 6-(1-(ciclopropilmetil)-4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

[0220] A una solución del producto de la etapa previa (1.71 g, 5.64 mmol), en DMF (30 ml), se adicionó NIS (3.42 g, 15.2 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C por 3 d, luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (4 X 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (0% a 25% de EtOAc en CH_2Cl_2) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (2.07 g, 66%).

[0221] MS (ES^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requiere: 555, encontrado: 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 7: (1R,5S,6r)-ter-butil 6-(1-(ciclopropilmetil)-4-yodo-1H-imidazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

[0222] A una solución del producto de la etapa previa (2.07 g, 3.73 mmol), en THF (20 ml) a -40 °C, se adicionó una solución de EtMgBr en Et_2O (3.0 M, 1.74 ml, 5.22 mmol). La

mezcla se agitó a -40 °C por 30 min, se extinguió con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (2 X 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de SiO₂ (10% a 45% de EtOAc en CH₂Cl₂) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (0.896 g, 56%).

[0223] MS (ES⁺) C₁₇H₂₄IN₃O₂ requiere: 429, encontrado: 430 [M+H]⁺.

Etapas 8: (1*R*,5*S*,6*r*)-6-(1-(ciclopropilmetil)-4-yodo-1*H*-imidazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

[0224] A una solución del producto de la etapa previa (0.425 g, 0.990 mmol), en CH₂Cl₂ (5 ml), se adicionó TFA (1.0 ml, 13 mmol), y la mezcla se agitó a RT por 2 h, luego se concentró bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título como un aceite, el cual se utilizó sin purificación posterior (0.320 g, 98%).

[0225] MS (ES⁺) C₁₂H₁₆IN₃ requiere: 329, encontrado: 330 [M+H]⁺.

Etapas 9: (1*R*,5*S*,6*r*)-6-(1-(ciclopropilmetil)-4-yodo-1*H*-imidazol-2-il)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

[0226] A una solución del producto de la etapa previa (0.320 g, 0.972 mmol), en MeOH (5 ml), se adicionó 3-oxetanona (0.350 g, 4.86 mmol), y la mezcla se agitó a RT por 1 h. A la mezcla se adicionó NaCNBH₃ (0.0611 g, 0.972 mmol). La mezcla se agitó a RT durante la noche, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (25% a 100% de EtOAc en éter de petróleo) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (0.356 g, 95%).

[0227] MS (ES⁺) C₁₅H₂₀IN₃O requiere: 385, encontrado: 386 [M+H]⁺.

Etapas 10: 5-(1-(ciclopropilmetil)-2-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1*H*-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina

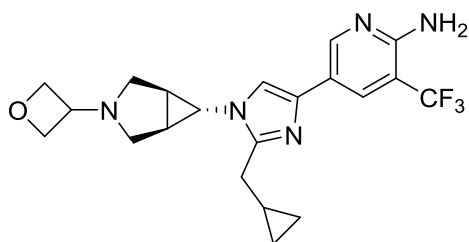
[0228] Una mezcla del producto de la etapa previa (75.0 mg, 195 μmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina (84.1 mg, 292 μmol), Cs₂CO₃ (190.3 mg, 584.0 μmol) y Fe(dppf)Cl₂ (16.2 mg, 19.5 μmol), en dioxano:agua 5:1 (5 ml), se desgasificó y purgó con N₂ y luego se agitó a 100 °C por 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ para ofrecer el compuesto del título como un sólido café claro (30.0 mg, 37%).

[0229] MS (ES⁺) C₂₁H₂₄F₃N₅O requiere: 419, encontrado: 420 [M+H]⁺.

[0230] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s apar, 1H), 8.07 (s apar, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.70 (t apar, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.62 (t apar, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.79 (dd, $J = 12.5, 6.3$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.28 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.27-1.23 (m, 1H), 0.70 (q apar, $J = 5.6$ Hz, 2H), 0.41 (q apar, $J = 5.1$ Hz, 2H).

EJEMPLO 2

5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina



Etapas 1: *ter-butil* (1R,5S,6s)-6-(2-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

[0231] A una solución de 2-ciclopropilacetaldehído (170 mg, 1.01 mmol), en MeOH (1 ml), se adicionó (1R,5S,6s)-ter-butil 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (200 mg, 1.01 mmol) en MeOH (1 ml) por goteo, luego acetato de amonio (78 mg, 1.01 mmol) en MeOH (1 ml). A la mezcla entonces se adicionó glioxal (146 mg, 1.01 mmol) por goteo, y la reacción se agitó a RT por 24 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), luego se lavó con NaHCO_3 ac. sat., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (dos purificaciones: 60% a 100% de EtOAc en hexanos, luego 0% a 40% de MeOH en EtOAc) para ofrecer el compuesto del título como un líquido incoloro (110 mg, 36%).

[0232] MS (ES^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ requiere: 303, encontrado: 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2: *ter-butil* (1R,5S,6s)-6-(2-(ciclopropilmetil)-4,5-diiodo-1H-imidazol-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

[0233] Una solución del producto de la etapa previa (97 mg, 0.32 mmol) y NIS (180 mg, 0.799 mmol), en DMF (2 ml), se agitó a 80 °C por 2 h, luego se trató con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. sat. y se agitó a RT por 1 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2

(10% a 100% de EtOAc en hexanos) para ofrecer el compuesto del título como un líquido café (118 mg, 66%).

[0234] MS (ES^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requiere: 555, encontrado: 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3: *ter-butyl (1R,5S,6s)-6-(2-(ciclopropilmetil)-4-yodo-1H-imidazol-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato*

[0235] A una solución del producto de la etapa previa (275 mg, 0.495 mmol), en THF (4 ml) a $-40\text{ }^\circ\text{C}$, se adicionó cloruro de isopropilmagnesio en THF (2.0 M, 0.322 ml, 0.644 mmol). La mezcla se dejó calentar a $0\text{ }^\circ\text{C}$, luego se trató con AcOH (0.5 ml), se diluyó con EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 ac. sat. La capa orgánica separada se lavó en secuencia con agua, luego NaCl ac. sat., se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (0% a 50% de EtOAc en hexanos) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (151 mg, 71%).

[0236] MS (ES^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{IN}_3\text{O}_2$ requiere: 429, encontrado: 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 4: *(1R,5S,6s)-6-(2-(ciclopropilmetil)-4-yodo-1H-imidazol-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano*

[0237] Una mezcla del producto de la etapa previa (0.215 g, 0.5 mmol), en TFA (2 ml) y CH_2Cl_2 (2 ml), se agitó por 30 min, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre THF y NaHCO_3 ac. sat., y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título sin purificar, el cual se utilizó sin purificación posterior en la siguiente etapa.

[0238] MS (ES^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{IN}_3$ requiere: 329, encontrado: 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 5: *(1R,5S,6s)-6-(2-(ciclopropilmetil)-4-yodo-1H-imidazol-1-il)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano*

[0239] A una solución del producto sin purificar de la etapa previa (teórico 0.5 mmol), en CH_2Cl_2 (5 ml), se adicionó oxetan-3-ona (180 mg, 2.50 mmol) y la mezcla resultante se agitó a RT por 0.5 h, luego se trató con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (530 mg, 2.50 mmol) en 4 porciones en un intervalo de tiempo de 10 min. Se adicionó agua (100 ml) a la mezcla y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat. ac., se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (0% a 3% de MeOH en CH_2Cl_2) para ofrecer el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (120 mg, 62%).

[0240] MS (ES^+) $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}$ requiere: 385, encontrado: 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 6: 5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina

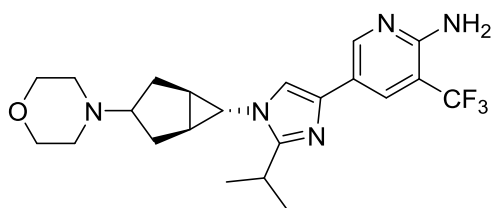
[0241] Una mezcla del producto de la etapa previa (12 mg, 0.032 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina (15.44 mg, 0.054 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -aducto de CH_2Cl_2 (6.56 mg, 8.04 μmol) y K_2CO_3 (0.080 ml, 0.161 mmol), en DMF (0.5 ml), se desgasificó por tres veces al evacuar el matraz y llenar de nuevo con nitrógeno a RT. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 1 h. La mezcla se filtró a través de algodón y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (fase móvil: A = 0.1% de TFA/ H_2O , B = 0.1% de TFA/MeCN; gradiente: B = 10 - 30%; 30 min; columna: C18) para ofrecer el compuesto del título como sal presuntamente trifluoroacetato, como un sólido blanco (5.3 mg, 39% de rendimiento).

[0242] MS (ES^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ requiere: 419, encontrado: 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0243] ^1H NMR (600 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.49 (d, $J = 2.21$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.21$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.88 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H), 4.77 (dd, $J = 4.81, 7.77$ Hz, 2H), 4.40 - 4.50 (m, 1H), 3.97 (t, $J = 2.33$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 11.44$ Hz, 2H), 3.58 (d, $J = 12.21$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 7.26$ Hz, 2H), 2.79 (dd, $J = 4.41, 2.47$ Hz, 2H), 1.19 (m, 1H), 0.76 (m, 2H), 0.43 (m, 2H).

EJEMPLO 3

5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6r)-3-morfolinobicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina



Etapas 1: (1R,5S,6r)-3-((ter-butildifenilsilil)oxi)bicyclo[3.1.0]hexan-6-amina

[0244] A una stirring suspensión de ácido (1R,5S,6r)-3-((ter-butildifenilsilil)oxi)bicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (350 mg, 0.920 mmol) y DMF (2.1 μl , 0.028 mmol), en CH_2Cl_2 (5 ml), se adicionó cloruro de oxalilo (0.322 ml, 3.68 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a RT por 1 h, luego se concentró bajo presión reducida, se trató con tolueno (1 ml) y nuevamente se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió nuevamente en tolueno (3 ml). A la solución en agitación a 0 °C se adicionó por goteo una

solución de NaHCO₃ (0.098 g, 0.92 mmol), NaN₃ (0.179 g, 2.76 mmol) y BuN₄Br (0.059 g, 0.18 mmol) en agua. La mezcla se agitó a 0 °C por 3 h. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó en secuencia con agua fría (3 ml) y luego NaCl ac. al 20% frío (3 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró al utilizar 3 ml de tolueno en enjuague. La solución de tolueno se calentó a 100 °C y se agitó por 4 h, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con THF (3 ml) y NaOH acuoso (0.5 M, 2.76 ml, 1.38 mmol), y la mezcla se agitó a RT por 10 min. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 15% de MeOH en CH₂Cl₂) para ofrecer el compuesto del título como un líquido incoloro (125 mg, 39% de rendimiento).

[0245] MS (ES⁺) C₂₂H₂₉NOSi requiere: 351, encontrado: 352 [M+H]⁺.

Etapas 2: 1-((1R,5S,6r)-3-((ter-butildifenilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol

[0246] A una solución de isobutiraldehído (20.5 mg, 0.284 mmol) en MeOH (1 ml) se adicionó una solución del producto de la etapa previa (100 mg, 0.284 mmol) en MeOH (1 ml) por goteo, seguido por una solución de NH₄OAc (21.9 mg, 0.284 mmol) en MeOH (1 ml). A la mezcla se adicionó glioxal (41.3 mg, 0.284 mmol) por goteo, y la mezcla se agitó a RT por 24 h, luego se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ (dos purificaciones: 60% a 100% de EtOAc en hexanos, luego 0% a 40% de MeOH en EtOAc) para ofrecer el compuesto del título como un líquido incoloro (50 mg, 40%).

[0247] MS (ES⁺) C₂₈H₃₆N₂OSi requiere: 444, encontrado: 445 [M+H]⁺.

Etapas 3: 1-((1R,5S,6r)-3-((ter-butildifenilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-4,5-diiodo-2-isopropil-1H-imidazol

[0248] Una solución del producto de la etapa previa (1,121 mg, 2.520 mmol) y NIS (1,701 mg, 7.560 mmol), en DMF (2 ml), se agitó a 80 °C por 30 min, luego se trató con Na₂S₂O₃ ac. sat. y se agitó rápidamente a RT por 30 min. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ (10% a 60% de EtOAc en hexanos) para ofrecer el compuesto del título como un líquido incoloro (550 mg, 31%).

[0249] MS (ES⁺) C₂₈H₃₄I₂N₂OSi requiere: 696, encontrado: 697 [M+H]⁺.

Etapas 4: 1-((1R,5S,6r)-3-((ter-butildifenilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-yodo-2-isopropil-1H-imidazol

[0250] A una solución del producto de la etapa previa (250 mg, 0.359 mmol), en THF (1 ml) a -40 °C, se adicionó por goteo una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (2.0 M, 0.233 ml, 0.467 mmol). La mezcla se dejó calentar a 0 °C, luego se trató con AcOH (0.5 ml), se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó en secuencia con agua, luego NaCl ac. sat., se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 50% de EtOAc en hexanos) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (151 mg, 74%).

[0251] MS (ES⁺) C₂₈H₃₅IN₂OSi requiere: 570, encontrado: 571 [M+H]⁺.

Etapas 5: (1R,5S,6r)-6-(4-yodo-2-isopropil-1H-imidazol-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-3-ol

[0252] Una mezcla del producto de la etapa previa (80 mg, 0.14 mmol) y TBAF en THF (1.0 M, 0.421 ml, 0.421 mmol), en THF (1.4 ml), se agitó a RT por 2 h. La mezcla luego se trató con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título sin purificar, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación posterior.

[0253] MS (ES⁺) C₁₂H₁₇IN₂O requiere: 332, encontrado: 333 [M+H]⁺.

Etapas 6: (1R,5S,6r)-6-(4-yodo-2-isopropil-1H-imidazol-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-3-ona

[0254] A una solución del producto de la etapa previa (40.0 mg, 0.120 mmol), en CH₂Cl₂ (1.2 ml), se adicionó peryodinano de Dess-Martin (102 mg, 0.241 mmol). La mezcla se agitó a RT por 2 h, luego se trató con MeOH (1 ml), se agitó por 30 min y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 20% de MeOH en CH₂Cl₂) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (38 mg, 96%).

[0255] MS (ES⁺) C₁₂H₁₅IN₂O requiere: 330, encontrado: 331 [M+H]⁺.

Etapas 7: 4-((1R,5S,6r)-6-(4-yodo-2-isopropil-1H-imidazol-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-3-il)morfolina

[0256] A una mezcla de morfolina (0.100 ml, 1.15 mmol) y el producto de la etapa previa (38.0 mg, 0.115 mmol), en 1,2-dicloroetano (1.5 ml), se adicionó AcOH (0.020 ml, 0.34 mmol). La mezcla se agitó por 30 min, luego se trató con NaBH(OAc)₃ (195 mg, 0.921 mmol) y se agitó rápidamente a RT por 8 h. La mezcla entonces se adicionó a una solución premezclada de HCl conc. ac. (1 ml) en MeOH (15 ml), y la nueva mezcla se concentró bajo

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 20% de MeOH en CH₂Cl₂) para ofrecer el compuesto del título como una película incolora (40 mg, 87%).

[0257] MS (ES⁺) C₁₆H₂₄IN₃O requiere: 401, encontrado: 402 [M+H]⁺.

Etapas 8: 5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6r)-3-morfolinobiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina

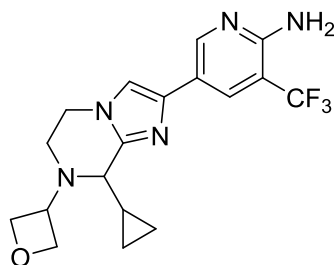
[0258] Una mezcla del producto de la etapa previa (10 mg, 0.025 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina (11.96 mg, 0.042 mmol), PdCl₂(dppf)-aducto de CH₂Cl₂ (5.09 mg, 6.23 μmol) y K₂CO₃ (0.062 ml, 0.125 mmol), en DMF (0.4 ml), se desgasificó por tres veces al evacuar el matraz y llenar de nuevo con nitrógeno a RT. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 1 h. La mezcla se filtró a través de algodón y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (fase móvil: A = 0.1% de TFA/H₂O, B = 0.1% de TFA/MeCN; gradiente: B = 10 - 30%; 30 min; columna: C18) para ofrecer el compuesto del título como sal presuntamente trifluoroacetato, como un sólido blanco (4.3 mg, 40% de rendimiento).

[0259] MS (ES⁺) C₂₂H₂₈F₃N₅O requiere: 435, encontrado: 436 [M+H]⁺.

[0260] ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.26 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.15-3.97(m, 3H), 3.77-3.88(m, 2H), 3.59-3.64(m, 1H), 3.40-3.56(m, 3H), 3.05-3.22(m, 2H), 2.62-2.87(m, 2H), 1.92-2.38(m, 4H), 1.48 (m, 6H). El espectro de NMR sugiere una mezcla 1:2 de isómeros cis/trans.

EJEMPLO 4

5-[8-Ciclopropil-7-(oxetan-3-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-2-il]-3-(trifluorometil)piridin-2-amina



Etapas 1: 1-(2-cloroetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído

[0261] A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 234 mg, 5.85 mmol), en DMF (20 ml) a 0 a 5 °C, se adicionó 1H-imidazol-2-carbaldehído (500 mg, 5.21 mmol) en porciones durante 10 s, y la mezcla blanquecina resultante se agitó a RT por 1.5 h, e cuyo

tiempo se vuelve una solución amarilla turbia. A la solución se adicionó 1-bromo-2-cloroetano (0.480 ml, 5.77 mmol) durante 45 s, y la solución amarilla turbia resultante se agitó a RT por 14 h. Se adicionó agua (0.5 ml) y la mezcla se concentró bajo presión reducida hasta un sólido parduzco oleoso. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 50% de EtOAc en hexanos) para ofrecer el compuesto del título como un aceite incoloro (549 mg, 66%).

[0262] MS (ES⁺) C₆H₇ClN₂O requiere: 158, encontrado: 159 [M+H]⁺.

Etapla 2: (E)-N-((1-(2-cloroetil)-1H-imidazol-2-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida

[0263] A una solución del producto de la etapa previa (539 mg, 3.40 mmol), en CH₂Cl₂ (7 ml), se adicionaron 2-metilpropano-2-sulfinamida (379 mg, 3.12 mmol) y CuSO₄ (991 mg, 6.21 mmol), y la suspensión azul verdosa resultante se agitó a RT por 16.5 h. La suspensión verde azulado se filtró a través de Celite 545® y se concentró bajo presión reducida hasta un aceite amarillo verdoso. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 50% de EtOAc en hexanos) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (688 mg, 84%).

[0264] MS (ES⁺) C₁₀H₁₆ClN₃OS requiere: 261, encontrado: 262 [M+H]⁺.

Etapla 3: N-((1-(2-cloroetil)-1H-imidazol-2-il)(ciclopropil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

[0265] A una solución del producto de la etapa previa (484 mg, 1.85 mmol), en THF (18.5 ml) a -78 °C, se adicionó bromuro de ciclopropilmagnesio en 2-metiltetrahidrofurano (2.0 M, 3.7 ml, 7.4 mmol) todo a la vez. La solución amarilla pálida se dejó calentar rápidamente a RT y luego se agitó por 16 h. A la solución se adicionó NH₄Cl ac. sat. (20 ml) y la mezcla resultante se dividió entre agua (20 ml) y CH₂Cl₂ (40 ml). La capa acuosa además se extrajo con CH₂Cl₂ (2 X 20 ml) y las tres capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título sin purificar como un sólido amarillo pálido, el cual se utilizó sin purificación posterior (626 mg, 111% de rendimiento sin purificar).

[0266] MS (ES⁺) C₁₃H₂₂ClN₃OS requiere: 303, encontrado: 304 [M+H]⁺.

Etapla 4: ter-butyl 8-ciclopropil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-carboxilato

[0267] A una solución del producto sin purificar de la etapa previa (610 mg, 2.01 mmol), en DMF (20 ml) a 0 a 5 °C, se adicionó NaH (60% en aceite mineral, 205 mg, 5.13 mmol) y la mezcla amarilla pálida resultante, inicialmente burbujeante, se agitó a 0 a 5 °C por 5 min y

luego a RT por 2.5 h. A la mezcla naranja se adicionó agua (0.5 ml, burbujeo observado), y la mezcla luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 5% de MeOH en EtOAc) para ofrecer 426 mg de un sólido amarillo pálido. MS (ES⁺) C₁₃H₂₁N₃OS requiere: 267, encontrado: 268 [M+H]⁺. Mientras sólo un pico es aparente por cromatografía, el espectro de NMR es consistente con una mezcla de 7-(ter-butilsulfinil)-8-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina y N-(ciclopropil(1-vinil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-metilpropano-2- sulfonamida.

[0268] A la mezcla se adicionó una solución premezclada de metanol (16 ml) y cloruro de acetilo (4 ml), y la solución amarilla se agitó a RT por 3 h y luego se concentró a un residuo naranja pálido. Al residuo se adicionó metanol (16 ml), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.835 ml, 4.78 mmol) y di-ter-butyl dicarbonato (349 mg, 1.60 mmol). La solución amarilla se agitó durante 1 h, luego se concentró bajo presión reducida hasta un aceite naranja. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 80% de EtOAc en hexanos) para ofrecer el compuesto del título como un aceite amarillo pálido, contaminado con algunas impurezas alifáticas, que se utilizó sin purificación posterior (131 mg, 31%).

[0269] MS (ES⁺) C₁₄H₂₁N₃O₂ requiere: 263, encontrado: 264 [M+H]⁺.

Etapas 5: ter-butyl 8-ciclopropil-2,3-diiodo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-carboxilato

[0270] A una solución del producto impuro de la etapa previa (88 mg, 0.33 mmol), en DMF (2 ml), se adicionó NIS (192.8 mg, 0.857 mmol), y la solución amarilla pálida resultante, que rápidamente se volvió naranja, se agitó a 50 °C por 28 h. La solución naranja se dejó enfriar, luego se trató con tiosulfato de sodio ac. sat. (0.5 ml). La mezcla amarilla pálida resultante se concentró bajo presión reducida hasta un residuo amarillo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 20% de EtOAc en hexanos) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (131 mg, 76%).

[0271] MS (ES⁺) C₁₄H₁₉I₂N₃O₂ requiere: 515, encontrado: 516 [M+H]⁺

Etapas 6: ter-butyl 8-ciclopropil-2-yodo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-carboxilato

[0272] A una solución del producto de la etapa previa (79.8 mg, 0.155 mmol), en THF (6 ml) a 0 a 5 °C, se adicionó EtMgBr en éter (3.0 M, 0.055 ml, 0.16 mmol), todo a la vez, y la solución incolora resultante se agitó a 0 a 5 °C por 35 min. La solución se trató con NH₄Cl ac. sat. (1 ml), y la mezcla amarilla resultante se dejó calentar a RT, luego se dividió entre agua (5 ml) y EtOAc (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se filtraron y concentraron bajo presión

reducida para ofrecer el compuesto del título sin purificar como un aceite amarillo, que se utilizó sin purificación posterior (58.7 mg, 97%).

[0273] MS (ES^+) $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{IN}_3\text{O}_2$ requiere: 389, encontrado: 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 7: 8-ciclopropil-2-yodo-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina

[0274] Al producto sin purificar de la etapa previa (58.7 mg, 0.151 mmol) se adicionó CH_2Cl_2 (1 ml) y TFA (1 ml), y la solución naranja se agitó a RT por 30 min. La solución se concentró bajo presión reducida, se trató con 1 ml de tolueno, y nuevamente se concentró bajo presión reducida hasta un residuo naranja. Al residuo se adicionó DCE (1.5 ml) y oxetan-3-ona (0.013 ml, 0.20 mmol). La mezcla naranja se agitó a RT por 15 min, luego se adicionó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (48.9 mg, 0.231 mmol), y la mezcla naranja resultante se agitó a RT por 18.5 h, en cuyo tiempo se vuelve amarilla. A la mezcla se adicionó más oxetan-3-ona (0.013 μl , 0.20 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (49.6 mg, 0.263 mmol). La solución amarilla se agitó a RT por 2 h, luego se dividió entre CH_2Cl_2 (10 ml) y NaOH ac. 2.0 M (5 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml) y las dos capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y se filtraron y concentraron bajo presión reducida hasta un residuo amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de SiO_2 (0% a 1% de MeOH en EtOAc) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (24.8 mg, 48%).

[0275] MS (ES^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{IN}_3\text{O}$ requiere: 345, encontrado: 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 8: 5-(8-ciclopropil-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina

[0276] A una solución del producto de la etapa previa (27 mg, 0.093 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5.7 mg, 0.0070 mmol), en DMF (1 ml), se adicionó K_2CO_3 en agua (2.0 M, 0.104 ml, 0.208 mmol). La mezcla naranja-amarilla, que contenía una pequeña cantidad de sólido blanco sin disolver, se desgasificó al burbujear nitrógeno a través de la misma mediante una aguja por 1 min. La mezcla entonces se agitó a 90 °C por 12 h. La mezcla amarilla oscura resultante se dejó enfriar, y luego se concentró bajo presión reducida hasta un residuo amarillo oscuro. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (0% a 5% de MeOH en EtOAc) para ofrecer el compuesto del título como un sólido amarillo (16 mg, 62%).

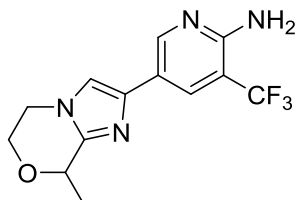
[0277] MS (ES^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ requiere: 379, encontrado: 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0278] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.56 (d, J = 1.89 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.58 - 4.65 (m, 2H), 4.46 - 4.55 (m, 2H), 4.12 (t apar, J = 6.61

Hz, 1H), 3.89 - 4.00 (m, 2H), 3.26 (dt apar, $J = 4.91, 8.88$ Hz, 1H), 3.21 (d apar, $J = 8.31$ Hz, 1H), 2.92 - 2.98 (m, 1H), 1.03 - 1.11 (m, 1H), 0.40 - 0.54 (m, 3H), 0.32 - 0.40 (m, 1H).

EJEMPLO 5

5-(8-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina



Etapas 1: 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carbaldehído

[0279] A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1.45 g, 36.2 mmol), en DMF (30 ml), se adicionó 2-imidazolcarboxaldehído (3.00 g, 30.3 mmol) en porciones, la mezcla se agitó a RT por 1 h, y luego se trató con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (5.91 ml, 33.3 mmol). La mezcla se agitó a RT durante la noche, luego se trató con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 X 45 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (6 X 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (0% a 25% de EtOAc en CH_2Cl_2) para ofrecer el compuesto del título como un aceite incoloro (2.18 g, 32%).

[0280] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.86 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.66-3.47 (m, 2H), 0.98-0.90 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Etapas 2: 1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)etanol

[0281] A una solución del producto de la etapa previa (1.00 g, 4.42 mmol), en THF (15 ml) a 0 °C, se adicionó MeMgBr en Et_2O (3.0 M, 2.21 ml, 6.63 mmol). La mezcla se agitó por 1 h a 0 °C, luego se dejó calentar a RT y se agitó durante la noche. La mezcla se trató con NH_4Cl ac. sat. y luego se extrajo con EtOAc (3 X 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se filtraron y concentraron bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título como un aceite amarillo, el cual se utilizó sin purificación posterior (1.04 g, 97%).

[0282] MS (ES^+) $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ requiere: 242, encontrado: 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3: 1-(1H-imidazol-2-il)etanol

[0283] A una solución del producto de la etapa previa (1.12 g, 4.62 mmol), en CH₂Cl₂ (5 ml), se adicionó TFA (5 ml). La mezcla se agitó a RT durante la noche, y luego se concentró para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo, el cual se utilizó sin purificación posterior (0.510 g, 98%).

[0284] MS (ES⁺) C₅H₈N₂O requiere: 112, encontrado: 113 [M+H]⁺.

Etapas 4: 8-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina

[0285] A una mezcla del producto de la etapa previa (0.500 g, 4.46 mmol), K₂CO₃ (1.24 g, 8.92 mmol) y cloruro de benciltriethylamonio (0.103 g, 446 mmol), en acetona (10 ml), se adicionó 1,2-dibromoetano (0.770 ml, 8.92 mmol). La mezcla se agitó en reflujo durante la noche, luego se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para ofrecer el compuesto del título como un sólido amarillo (0.217 g, 35%).

[0286] MS (ES⁺) C₇H₁₀N₂O requiere: 138, encontrado: 139 [M+H]⁺.

Etapas 5: 2,3-diiodo-8-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina

[0287] A una solución del producto de la etapa previa (217 mg, 1.57 mmol), en DMF (5 ml), se adicionó NIS (954 mg, 4.24 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche, luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 X 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (4 X 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 25% de EtOAc en CH₂Cl₂) para ofrecer el compuesto del título como un sólido amarillo (100.0 mg, 16%).

[0288] MS (ES⁺) C₇H₈I₂N₂O requiere: 390, encontrado: 391 [M+H]⁺.

Etapas 6: 2-yodo-8-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina

[0289] A una solución del producto de la etapa previa (100 mg, 256 mmol), en THF (5 ml) a -20 °C, se adicionó EtMgBr en Et₂O (3.0 M, 0.128 ml, 0.384 mmol). La mezcla se agitó a -20 °C por 30 min, luego se trató con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título como un sólido amarillo.

[0290] MS (ES⁺) C₇H₉IN₂O requiere: 264, encontrado: 265 [M+H]⁺.

Etapas 7: 5-(8-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina

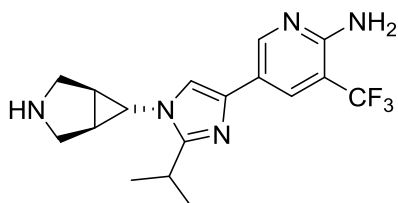
[0291] Una mezcla del producto de la etapa previa (50.0 mg, 189 μ mol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina (65.5 mg, 227 μ mol), Cs₂CO₃ (185.1 mg, 568.0 μ mol) y Pd(dppf)Cl₂ (15.8 mg, 18.9 μ mol), en dioxano:agua 5:1 (5 ml), se desgasificó y purgó con N₂. La mezcla se calentó a 90 °C durante la noche, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para ofrecer el compuesto del título como un sólido café claro (8.0 mg, 14%).

[0292] MS (ES⁺) C₁₃H₁₃F₃N₄O requiere: 298, encontrado: 299 [M+H]⁺.

[0293] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s apar, 1H), 8.10 (s apar, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.89 (q, J=10.0 Hz, 1H), 4.28-4.15 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 2H), 1.69-1.67 (d, J=9.6 Hz, 3H).

EJEMPLO 11

5-(1-((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina



Etapas 1: (1R,5S,6s)-ter-butyl 6-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

[0294] A una solución de glioxal acuoso (585.8 mg, 10.1 mmol) e isobutiraldehído (1.45 g, 20.2 mmol), en MeOH (10.0 ml), se adicionaron sucesivamente una solución de (1R,5S,6s)-ter-butyl 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (2.00 g, 10.1 mmol) en MeOH (5.0 ml) y una solución de acetato de amonio (777.7 mg, 10.10 mmol) en MeOH (5.0 ml). La mezcla se agitó a RT por 18 h, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (éter de petróleo/EtOAc 2:1) para ofrecer el compuesto del título como un aceite incoloro (1.57 g, 53%).

[0295] MS (ES⁺) C₁₆H₂₅N₃O₂ requiere: 291, encontrado: 292 [M+H]⁺.

Etapa 2: (1R,5S,6s)-ter-butil 6-(4,5-diyodo-2-isopropil-1H-imidazol-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

[0296] A una solución del producto de la etapa previa (1.57 g, 5.39 mmol), en DMF (5 ml), se adicionó N-yodosuccinimida (3.02 g, 13.5 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C por 3 h. La mezcla entonces se trató con agua, se extrajo con EtOAc (45 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (30 ml x 6), se secaron sobre Na₂SO₄, y se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (éter de petróleo/EtOAc 4:1) para ofrecer el compuesto del título como un aceite amarillo (1.00 g, 34%).

[0297] MS (ES⁺) C₁₆H₂₃I₂N₃O₂ requiere: 543, encontrado: 544 [M+H]⁺.

Etapa 3: (1R,5S,6s)-ter-butil 6-(4-yodo-2-isopropil-1H-imidazol-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

[0298] A una solución del producto de la etapa previa (1.00 g, 1.84 mmol), en THF (10.0 ml) a -78 °C, se adicionó una solución de bromuro de etilmagnesio en THF (2.0 M, 1.84 ml, 3.68 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 30 min, luego se dejó calentar a RT y se agitó a RT por 30 min. La mezcla se trató con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se filtraron y concentraron bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título sin purificar como un aceite incoloro (380 mg, 49%), el cual se utilizó sin purificación posterior.

[0299] MS (ES⁺) C₁₆H₂₄IN₃O₂ requiere: 417, encontrado: 418 [M+H]⁺.

Etapa 4: (1R,5S,6s)-ter-butil 6-(4-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-isopropil-1H-imidazol-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

[0300] Una mezcla del producto de la etapa previa (120 mg, 0.288 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina (99.4 mg, 0.345 mmol), Cs₂CO₃ (281 mg; 0.863 mmol) y cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno)paladio(II) (23.5 mg; 0.029 mmol), en 1,4-dioxano/agua 5:1 (5 ml), se desgasificó y purgó con N₂, luego se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 5% de MeOH en DCM) para ofrecer el compuesto del título como un aceite incoloro (100 mg, 77%).

[0301] MS (ES⁺) C₂₂H₂₈F₃N₅O₂ requiere: 451, encontrado: 452 [M+H]⁺.

Etapas 5: 5-(1-((1R,5S,6S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-2-isopropil-1H-imidazol-4-yl)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina

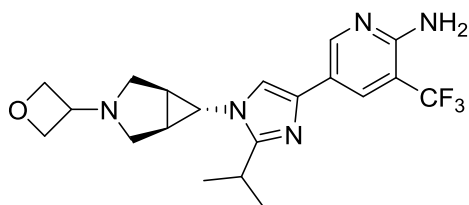
[0302] A una solución del producto de la etapa previa (10 mg, 22 μ mol), en DCM (2 ml), se adicionó TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a RT por 4 h, luego se concentró bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título sin purificar. En experimentos análogos para los cuales el material se transfirió a reacciones subsecuentes, este compuesto se utilizó sin purificación posterior. Para este experimento particular, el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (fase móvil: A = bicarbonato de amonio 10 mM/agua, B = acetonitrilo; gradiente: B = 60% a 95% en 18 min; columna: C18) para ofrecer el compuesto del título (1.5 mg, 19%).

[0303] MS (ES^+) $C_{17}H_{20}F_3N_5$ requiere: 351, encontrado: 352 $[M+H]^+$.

[0304] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.40-3.25 (m, 3H), 3.17 (s apar, 1H), 2.99 (d apar, J = 11.8 Hz, 2H), 2.16 (s apar, 2H), 1.36 (d, J = 14.1 Hz, 6H).

EJEMPLO 12

5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6S)-3-(oxetan-3-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-1H-imidazol-4-yl)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina



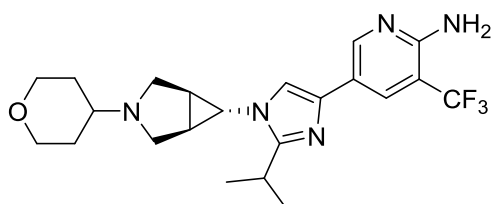
[0305] A una solución del compuesto del Ejemplo 11 (15 mg, 0.043 mmol) y oxetan-3-ona (5.0 mg, 0.065 mmol), en DCM (1 ml), se adicionó cianoborohidruro de sodio (3.0 mg, 0.052 mmol). La mezcla resultante se agitó a RT por 16 h, luego se trató con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (fase móvil: A = bicarbonato de amonio 10 mM/agua, B = acetonitrilo; gradiente: B = 60% a 95% en 18 min; columna: C18) para ofrecer el compuesto del título (4 mg, 23%).

[0306] MS (ES^+) $C_{20}H_{24}F_3N_5O$ requiere: 407, encontrado: 408 $[M+H]^+$.

[0307] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.52 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.70 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.62 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.79 (quin apar, J = 6.5 Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.28 – 3.18 (m, 3H), 2.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 13

5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo [3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina



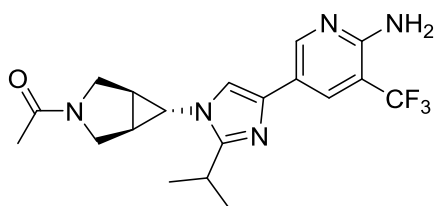
[0308] A una solución del compuesto del Ejemplo 11 (40 mg, 0.11 mmol) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (17 mg, 0.17 mmol), en MeOH (1 ml), se adicionó cianoborohidruro de sodio (8.0 mg, 0.13 mmol). La mezcla resultante se agitó a RT por 16 h, luego se trató con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (fase móvil: A = bicarbonato de amonio 10 mM/agua, B = acetonitrilo; gradiente: B = 60% a 95% en 18 min; columna: C18) para ofrecer el compuesto del título (5 mg, 10%).

[0309] MS (ES^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ requiere: 435, encontrado: 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0310] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s apar, 1H), 8.09 (s apar, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.97 (d apar, J = 11.4 Hz, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.40 (dd, J = 11.5, 9.6 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.52 (d apar, J = 8.4 Hz, 2H), 2.33 (t apar, J = 10.4 Hz, 1H), 1.99 (s apar, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.62 – 1.45 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 14

1-(6-(4-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-isopropil-1H-imidazol-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etanona



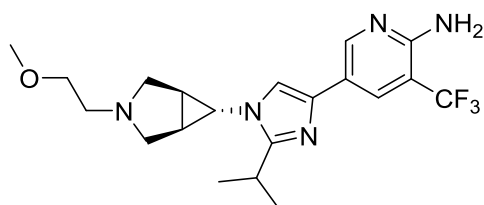
[0311] A una solución del compuesto del Ejemplo 11 (15 mg, 0.043 mmol), en DCM (1 ml), se adicionó cloruro de acetilo (4.0 mg, 0.043 mmol). La mezcla resultante se agitó a RT por 30 min, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (fase móvil: A = bicarbonato de amonio 10 mM/agua, B = acetonitrilo; gradiente: B = 60% a 95% en 18 min; columna: C18) para ofrecer el compuesto del título (2 mg, 12%).

[0312] MS (ES^+) $C_{19}H_{22}F_3N_5O$ requiere: 393, encontrado: 394 $[M+H]^+$.

[0313] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.06 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.79 (dt, J = 10.5, 7.3 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 12.3, 4.7 Hz, 1H), 3.17 (quin apar, J = 6.8 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 2.28 – 2.15 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

EJEMPLO 15

5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina



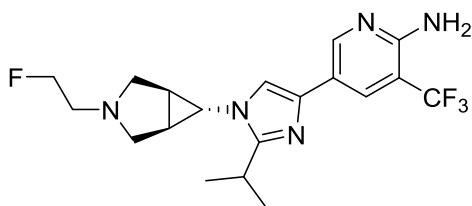
[0314] A una solución del compuesto del Ejemplo 11 (20 mg, 0.057 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (12 mg, 0.086 mmol), en DMF (1 ml), se adicionó DIEA (11 mg, 0.086 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C por 16 h, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (fase móvil: A = bicarbonato de amonio 10 mM/agua, B = acetonitrilo; gradiente: B = 60% a 95% en 18 min; columna: C18) para ofrecer el compuesto del título (5 mg, 21%).

[0315] MS (ES^+) $C_{20}H_{26}F_3N_5O$ requiere: 409, encontrado: 410 $[M+H]^+$.

[0316] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.52 (s apar, 1H), 3.48 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.23 (quin apar, J = 6.9 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 16

5-(1-((1R,5S,6s)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina



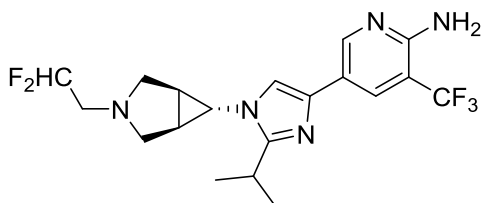
[0317] A una solución del compuesto del Ejemplo 11 (30 mg, 0.09 mmol) y 1-bromo-2-fluoroetano (14 mg, 0.11 mmol), en DMF (1 ml), se adicionó DIEA (6 mg, 0.05 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C por 16 h, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (fase móvil: A = NH_4HCO_3 10 mM / H_2O , B = acetonitrilo; gradiente: B = 60% a 95% en 18 min; columna: C18) para ofrecer el compuesto del título (9.5 mg, 27%).

[0318] MS (ES^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_5$ requiere: 397, encontrado: 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0319] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s apar, 1H), 8.09 (s apar, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.64 – 4.53 (m, 1H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.33 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.23 (quin apar, J = 6.7 Hz, 1H), 2.91 – 2.68 (m, 2H), 2.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.96 (s apar, 2H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 17

5-(1-((1R,5S,6s)-3-(2,2-difluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0320] A una solución del compuesto del Ejemplo 11 (30 mg, 0.085 mmol) y 2,2-difluoroetil trifluorometanosulfonato (27.0 mg, 0.128 mmol), en THF (1 ml), se adicionó DIEA (16.0 mg, 0.128 mmol). La mezcla resultante se agitó en reflujo por 16 h, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (fase móvil: A = bicarbonato de amonio 10 mM/agua, B = acetonitrilo; gradiente: B = 60% a 95% en 18 min; columna: C18) para ofrecer el compuesto del título (5 mg, 14%).

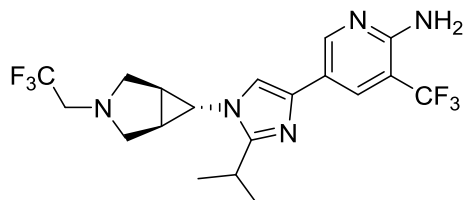
[0321] MS (ES^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{N}_5$ requiere: 415, encontrado: 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0322] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.51 (s apar, 1H), 8.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.82 (tt, J = 55.9, 4.3 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.21

(quin apar, J = 6.9 Hz, 1H), 2.88 (td, J = 15.1, 4.3 Hz, 2H), 2.69 (d apar, J = 8.9 Hz, 2H), 1.98 (s apar, 2H), 1.41 – 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 18

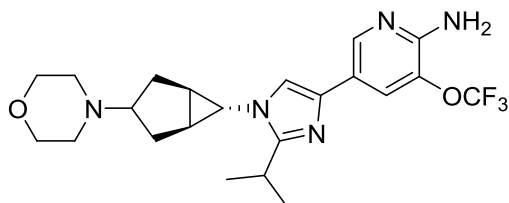
5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0323] A una solución del compuesto del Ejemplo 11 (15 mg, 0.043 mmol) y 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (15 mg, 0.065 mmol), en THF (1 ml), se adicionó DIEA (8.0 mg, 0.065 mmol). La mezcla resultante se agitó en reflujo por 16 h, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (fase móvil: A = bicarbonato de amonio 10 mM/agua, B = acetonitrilo; gradiente: B = 60% a 95% en 18 min; columna: C18) para ofrecer el compuesto del título (5 mg, 27%). MS (ES⁺) C₁₉H₂₁F₆N₅ requiere: 433, encontrado: 434 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.52 (s apar, 1H), 8.09 (s apar, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.21 (quin apar, J = 6.8 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 9.4 Hz, 2H), 2.83 (d apar, J = 8.7 Hz, 2H), 2.00 (s apar, 2H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLOS 19a y 19b

5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6r)-3-morfolinobicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina y 5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6s)-3-morfolinobicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina



Etapas 1: (1R,5S,6r)-6-(4-(6-amino-5-(trifluorometoxi)piridin-3-il)-2-isopropil-1H-imidazol-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-3-ona

[0324] Una mezcla de (1R,5S,6r)-6-(4-yodo-2-isopropil-1H-imidazol-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-3-ona (2.95 g, 8.93 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina (3.53 g, 11.6 mmol), K₂CO₃, en agua (2.0 M, 22.34 ml, 44.68 mmol), y cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (1.12 g, 1.34 mmol), en DMF (50 ml), se desgasificó y purgó con N₂, se agitó a 90 °C por 30 min, se dejó enfriar y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (10% a 80% de EtOAc en éter de petróleo) para ofrecer el compuesto del título como un sólido amarillo (2.77 g, 82%). MS (ES⁺) C₁₈H₁₉F₃N₄O₂ requiere: 380, encontrado: 381 [M+H]⁺.

Etapas 2: 5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6r)-3-morfolinobiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina y 5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6s)-3-morfolinobiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina

[0325] A una solución del producto de la etapa previa (2.77 g, 7.28 mmol) y morfolina (951.7 mg, 10.92 mmol), en MeOH (150 ml), se adicionó cianoborohidruro de sodio (1.37 g, 21.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a RT por 2 d, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (fase móvil: A = bicarbonato de amonio 10 mM/agua, B = acetonitrilo; gradiente: B = 5% a 95% en 18 min; columna: C18) para ofrecer los compuestos del título como dos isómeros separados.

[0326] Ejemplo 19a: sólido blanco (759 mg, 23%); tiempo de retención = 1.86 min.

[0327] MS (ES⁺) C₂₂H₂₈F₃N₅O₂ requiere: 451, encontrado: 452 [M+H]⁺.

[0328] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.77 (s apar, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.82-3.59 (m, 4H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.92 (s apar, 1H), 2.45 (br s apar, 4H), 2.35-2.21 (m, 3H), 1.93-1.83 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

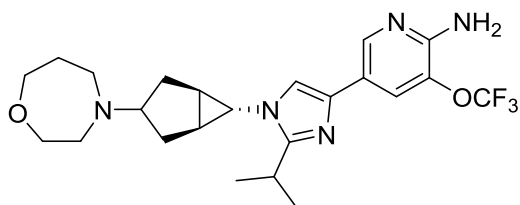
[0329] Ejemplo 19b: sólido blanco (908 mg, 28%); tiempo de retención = 1.95 min.

[0330] MS (ES⁺) C₂₂H₂₈F₃N₅O₂ requiere: 451, encontrado: 452 [M+H]⁺.

[0331] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s apar, 1H), 7.77 (s apar, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.70 (br s apar, 4H), 3.31-3.09 (m, 2H), 2.95-2.79 (m, 1H), 2.44 (br s apar, 4H), 2.35-2.21 (m, 2H), 1.84 (s apar, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLOS 20a y 20b

5-(1-((1R,5S,6r)-3-(1,4-oxazepan-4-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina y 5-(1-((1R,5S,6s)-3-(1,4-oxazepan-4-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina



Etapa 1: 4-(6-(4-yodo-2-isopropil-1H-imidazol-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,4-oxazepan

[0332] A una solución de 6-(4-yodo-2-isopropil-1H-imidazol-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-3-ona (200 mg, 0.606 mmol) y clorhidrato de 1,4-oxazepan (175 mg, 1.21 mmol), en metanol (8 ml), se adicionó cianoborohidruro de sodio (190 mg, 3.03 mmol). La mezcla resultante se agitó a RT durante la noche, luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 5% de MeOH en DCM) para ofrecer el compuesto del título como un sólido amarillo (211 mg, 84%). MS (ES⁺) C₁₇H₂₆IN₃O requiere: 415, encontrado: 416 [M+H]⁺.

Etapa 2: 5-(1-((1R,5S,6r)-3-(1,4-oxazepan-4-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina y 5-(1-((1R,5S,6s)-3-(1,4-oxazepan-4-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina

[0333] Una mezcla de 4-(6-(4-yodo-2-isopropil-1H-imidazol-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1,4-oxazepan (211 mg, 0.508 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina (309 mg, 1.02 mmol), K₂CO₃ acuoso (2.0 M, 1.27 ml, 2.54 mmol) y cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno)paladio(II) (63.5 mg, 0.076 mmol), en DMF (3 ml), se desgasificó y purgó con N₂, luego se agitó a 90 °C por 30 min. La mezcla se dejó enfriar y luego se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (fase móvil: A = bicarbonato de amonio 10 mM/agua, B = acetonitrilo; gradiente: B = 5% a 95% en 18 min; columna: C18) para ofrecer los compuestos del título como dos isómeros separados.

[0334] Ejemplo 20a: sólido blanco (19.6 mg, 8%); tiempo de retención = 1.82 min.

[0335] MS (ES^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ requiere: 465, encontrado: 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0336] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.77 (s apar, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.92 (s apar, 1H), 2.80-2.68 (m, 5H), 2.32-2.22 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 6H), 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

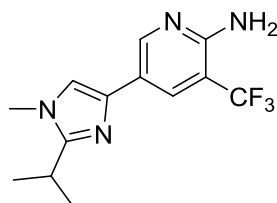
[0337] Ejemplo 20b: sólido blanco; tiempo de retención = 1.87 min.

[0338] MS (ES^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ requiere: 465, encontrado: 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0339] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.77 (s apar, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.80 (t, $J = 5.9$ Hz, 4H), 3.58-3.35 (m, 1H), 3.33-3.12 (m, 2H), 3.00-2.63 (m, 3H), 2.56-2.33 (m, 2H), 2.25-1.76 (m, 7H), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

EJEMPLO 21

5-(2-isopropil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina



Etapas 1: 2-isopropil-1-metil-1H-imidazol

[0340] A una solución de 2-isopropil-1H-imidazol (1.1 g, 10 mmol), en DMF (15 ml) a 0 °C, se adicionó NaH (0.48 g, 20 mmol) y luego yodometano (2.8 g, 20 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 1 h, luego se dejó calentar a RT y se agitó a RT por 3 h. La mezcla se trató con NH_4Cl ac. sat. y luego se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se filtraron y concentraron bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título sin purificar como un aceite amarillo (1.2 g, 96%), el cual se utilizó sin purificación posterior.

[0341] MS (ES^+) $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2$ requiere: 124, encontrado: 125 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2: 4,5-diiodo-2-isopropil-1-metil-1H-imidazol

[0342] A una solución del producto de la etapa previa (500 mg, 4 mmol), en THF (10 ml), se adicionó N-yodosuccinimida (2.2 g, 10 mmol), y la mezcla se agitó a RT por 2 h. La mezcla se trató con tiosulfato de sodio ac. sat. y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se filtraron y concentraron bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título sin purificar como un sólido blanco (300 mg, 20%), el cual se utilizó sin purificación posterior.

[0343] MS (ES^+) $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{I}_2\text{N}_2$ requiere: 376, encontrado: 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 4-yodo-2-isopropil-1-metil-1H-imidazol

[0344] A una solución del producto de la etapa previa (300 mg, 0.79 mmol), en THF (8 ml) a -78 °C, se adicionó por goteo una solución de bromuro de etilmagnesio en THF (2.5 M, 0.64 ml, 1.6 mmol). La solución resultante se agitó a -78 °C por 2 h, luego se trató con agua helada y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se filtraron y concentraron bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título sin purificar como un sólido amarillo (120 mg, 60%), el cual se utilizó sin purificación posterior.

[0345] MS (ES⁺) C₇H₁₁IN₂ requiere: 250, encontrado: 251 [M+H]⁺.

Etapa 4: 5-(2-isopropil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina

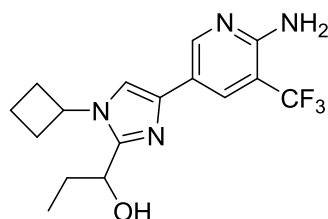
[0346] A una mezcla del producto de la etapa previa (120 mg, 0.48 mmol), en 1,4-dioxano (3 ml), se adicionaron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina (207 mg, 0.72 mmol), cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (39 mg, 0.048 mmol), Cs₂CO₃ (312 mg, 0.96 mmol) y agua (0.5 ml). La mezcla se agitó a 90 °C bajo N₂ por 3 h, luego se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (fase móvil: A = bicarbonato de amonio 10 mM/agua, B = acetonitrilo; gradiente: B = 60% a 95% en 18 min; columna: C18) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (31 mg, 22%).

[0347] MS (ES⁺) C₁₃H₁₅F₃N₄ requiere: 284, encontrado: 285 [M+H]⁺.

[0348] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (s apar, 1H), 7.96 (s apar, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.08-3.05 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 22

1-(4-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-ciclobutil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ol



Etapa 1: 2-((benciloxi)metil)-1-ciclobutil-1H-imidazol

[0349] A una solución de 2-(benciloxi)acetaldehído (591 mg, 3.94 mmol), en MeOH (500 ml) a RT, se adicionó por goteo ciclobutanamina (280 mg, 3.94 mmol) y luego acetato de amonio (303 mg, 3.94 mmol). A la mezcla entonces se adicionó por goteo glioxal (571 mg,

3.94 mmol), y la reacción se agitó a RT por 24 h. Los compuestos volátiles se retiraron bajo presión reducida, y la mezcla restante se trató con H₂O (500 ml) y NaHCO₃ ac. sat., y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, y se filtraron y concentraron bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título sin purificar como una espuma amarilla (322 mg, 34%), que se utilizó sin purificación posterior.

[0350] MS (ES⁺) C₁₅H₁₈N₂O requiere: 242, encontrado: 243 [M+H]⁺.

Etapas 2: 2-((benciloxi)metil)-1-ciclobutil-4-yodo-1H-imidazol

[0351] A una solución del producto de la etapa previa (320 mg, 1.32 mmol), en DMF (2 ml), se adicionó N-yodosuccinimida (891 mg, 3.96 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 90 °C por 2 h. A la mezcla se adicionaron Na₂S₂O₃ ac. sat. (1 ml) y agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat. ac., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 40% de EtOAc en hexanos) para ofrecer el intermediario diyodo (385 mg) como un líquido amarillo pálido. Este líquido se disolvió en THF (2 ml) y la solución resultante se congeló a -78 °C, luego se trató con una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (2.0 M, 0.55 ml, 1.1 mmol), y la mezcla resultante se agitó a -78 °C por 1 h. A la mezcla se adicionó NH₄Cl ac. sat. (10 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat. ac., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 50% de EtOAc en hexanos) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (208 mg, 43%).

[0352] MS (ES⁺) C₁₅H₁₇IN₂O requiere: 368, encontrado: 369 [M+H]⁺.

Etapas 3: 5-(2-((benciloxi)metil)-1-ciclobutil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina

[0353] Una mezcla desgasificada del producto de la etapa previa (200 mg, 0.543 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina (164 mg, 0.570 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (22.2 mg, 0.027 mmol) y K₂CO₃ acuoso (2.0 M, 0.543 ml, 1.086 mmol), en DMF (2 ml), se agitó a 90 °C por 1 h. Se adicionó agua (300 ml) y HCl ac. 1 M (50 ml) a la mezcla, la cual entonces se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). La fase acuosa se alcalinizó con NaOH ac. al 10% a pH 5, y luego NaHCO₃ ac. sat. a pH 8, y luego nuevamente

se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, y se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 5% de MeOH en DCM) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanquecino (205 mg, 94%).

[0354] MS (ES⁺) C₂₁H₂₁F₃N₄O requiere: 402, encontrado: 403 [M+H]⁺.

Etapas 4: 4-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-ciclobutil-1H-imidazol-2-il)metanol

[0355] Una solución del producto de la etapa previa (200 mg, 0.497 mmol), en TFA (3 ml), se agitó a 70 °C por 16 h, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y el pH se ajustó con NaHCO₃ a pH 8. El sólido se aisló por filtración para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (128 mg, 82%).

[0356] MS (ES⁺) C₁₄H₁₅F₃N₄O requiere: 312, encontrado: 313 [M+H]⁺.

Etapas 5: 4-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-ciclobutil-1H-imidazol-2-carbaldehído

[0357] A una solución del producto de la etapa previa (128 mg, 0.410 mmol), en DCM (4 ml), se adicionó MnO₂ (178 mg, 2.05 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 20 °C por 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 5% de MeOH en DCM) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (96 mg, 75%). MS (ES⁺) C₁₄H₁₃F₃N₄O requiere: 310, encontrado: 311 [M+H]⁺.

Etapas 6: 1-(4-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-ciclobutil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ol

[0358] A una solución del producto de la etapa previa (45 mg, 0.14 mmol), en THF (1 ml) a 0 °C, se adicionó una solución de bromuro de etilmagnesio en THF (1.0 M, 0.725 ml, 0.725 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 20 °C por 6 h. A la mezcla se adicionó NH₄Cl ac. sat. (5 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat. ac., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ (0% a 5% de MeOH en DCM) para ofrecer el compuesto del título como un sólido amarillo (8.0 mg, 16%).

[0359] MS (ES⁺) C₁₆H₁₉F₃N₄O requiere: 340, encontrado: 341 [M+H]⁺.

[0360] ^1H NMR (600 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 8.55 (s apar, 1H), 8.35 (s apar, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.48 (br s, 2H), 4.80-4.65 (m, 2H), 2.68-2.45 (m, 4H), 2.06-1.75 (m, 4H), 1.03 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H).

[0361] Para los compuestos que se dan a conocer como pares a/b, por ejemplo, 19a y 19b, la designación “a” se refiere al primer compuesto de elución, y la designación “b” se refiere al último compuesto de elución. Estos compuestos típicamente son estereoisómeros, por ejemplo, epímeros, que tienen configuración (*R*) o (*S*) en un estereocentro. Cada compuesto se ejemplifica individualmente en el presente documento, pero la configuración absoluta puede aún no haberse caracterizado y asignado. Tanto a como b ((*R*) y (*S*)), así como mezclas racémicas de los mismos, se contemplan dentro del alcance de la invención.

Tabla 1. Ejemplos sintetizados

Ej	Esq.		
<u>1</u>	IX	5-(1-(ciclopropilmetil)-2-((1R,5S,6r)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>2</u>	VI	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>3</u>	III	5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6r)-3-morfolinobicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	

<u>4</u>	IV	5-[8-ciclopropil-7-(oxetan-3-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-2-il]-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>5</u>	V	5-(8-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>6</u>	II	5-[1-ciclopropil-2-(propan-2-il)-1H-imidazol-4-il]-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>7</u>	II	5-[1-ciclobutil-2-(propan-2-il)-1H-imidazol-4-il]-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>8</u>	II	5-[2-ciclopropil-1-(propan-2-il)-1H-imidazol-4-il]-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>9</u>	II	5-(1,2-diciclopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>10</u>	V	5-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	

<u>11</u>	VI	5-(1-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>12</u>	VI	5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>13</u>	VI	5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>14</u>	VI	1-(6-(4-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-isopropil-1H-imidazol-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etan-1-ona	
<u>15</u>	VI	5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>16</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>17</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-(2,2-difluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	

<u>18</u>	VI	5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>19a</u>	VII	5-(2-isopropil-1-((1R,3s,5S,6r)-3-morfolinobicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>19b</u>	VII	5-(2-isopropil-1-((1R,3r,5S,6r)-3-morfolinobicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>20a</u>	VII	5-(1-(3-(1,4-oxazepan-4-il)bicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>20b</u>	VII	5-(1-(3-(1,4-oxazepan-4-il)bicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>21</u>	I	5-(2-isopropil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>22</u>	VIII	1-(4-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-ciclobutil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ol	

<u>23</u>	II	5-(2-isopropil-1-(2-oxaesp[ro[3.3]heptan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>24</u>	II	5-(1-((1s,3s)-3-fluorociclobutil)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>25</u>	II	5-(1-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>26</u>	II	5-(1-(3,3-difluorociclobutil)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>27</u>	II	5-(2-isopropil-1-(1-(oxetan-3-il)azetid[ina]-3-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>28</u>	II	5-(1-ciclopentil-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>29</u>	II	5-(2-isopropil-1-(oxetan-3-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>30</u>	II	5-(2-isopropil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	

<u>31</u>	II	5-(2-isopropil-1-(2-(oxetan-3-il)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>32</u>	II	5-(2-isopropil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>33</u>	II	4-(4-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-isopropil-1H-imidazol-1-il)ciclohexan-1-ol	
<u>34</u>	II	5-(2-isopropil-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>35</u>	II	5-(2-isopropil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>36</u>	II	5-(2-isopropil-1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>37</u>	II	5-(2-isopropil-1-(3-morfolinociclobutil)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>38</u>	II	5-(2-isopropil-1-(6-morfolinoespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	

<u>39</u>	II	5-(2-isopropil-1-(6-morfolinoespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>40</u>	II	5-(2-ciclopropil-1-(6-morfolinoespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>41</u>	II	5-(2-ciclopropil-1-(6-morfolinoespiro[3.3]heptan-2-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>42</u>	II	5-(2-isopropil-1-((1r,3r)-3-morfolinociclobutil)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>43</u>	II	5-(2-isopropil-1-((1r,3r)-3-morfolinociclobutil)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>44</u>	II	5-(2-isopropil-1-((1s,3s)-3-morfolinociclobutil)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>45</u>	II	5-(1-((1s,3s)-3-(1,4-oxazepan-4-il)ciclobutil)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>46</u>	II	5-(1-ciclopropil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	

<u>47</u>	II	5-(1-ciclopropil-2-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>48a</u>	III	6-(4-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-isopropil-1H-imidazol-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-3-ol	
<u>48b</u>	III	6-(4-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-isopropil-1H-imidazol-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-3-ol	
<u>49</u>	V	5-(8-ciclopropil-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>50</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>51</u>	VI	5-(2-ciclobutil-1-((1R,5S,6s)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>52</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	

<u>53</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>54</u>	VI	1-((1R,5S)-6-(4-(6-amino-5-(trifluorometoxi)piridin-3-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etan-1-ona	
<u>55</u>	VI	3-(difluorometoxi)-5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-amina	
<u>56</u>	VI	5-(2-ciclobutil-1-((1R,5S,6s)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>57</u>	VI	5-(2-ciclobutil-1-((1R,5S,6s)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>58</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>59</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	

<u>60</u>	VI	3-(difluorometoxi)-5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-amina	
<u>61</u>	VI	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(2,2-difluoroetil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>62</u>	VI	5-(2-(ciclopentil-1-((1R,5S,6s)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>63</u>	VI	5-(2-(ciclopentil-1-((1R,5S,6s)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>64</u>	VI	5-(2-(ciclopentil-1-((1R,5S,6s)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>65</u>	VI	5-(2-(ciclopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>66</u>	VI	5-(2-(ciclopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	

<u>67</u>	VI	5-(2-ciclopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2,2-difluoroetil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>68</u>	VI	5-(2-ciclopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2-metoxietil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>69</u>	VI	5-(2-ciclopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>70</u>	VI	5-(2-ciclopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>71</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>72</u>	VI	1-((1R,5S,6s)-6-(4-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)etan-1-ona	
<u>73</u>	VI	5-(2-ciclopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	

<u>74</u>	VI	5-(2-ciclopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>75</u>	VI	5-(2-ciclopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2,2-difluoroetil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>76</u>	VI	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>77</u>	VI	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>78</u>	VI	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(2-metoxietil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>79</u>	VI	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>80</u>	VI	5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	

<u>81</u>	VI	5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>82</u>	VI	1-((1R,5S,6s)-6-(4-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-1-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)etan-1-ona	
<u>83</u>	VI	3-(difluorometoxi)-5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-amina	
<u>84</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-propil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>85</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-neopentil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>86</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>87</u>	VI	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	

<u>88</u>	VI	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>89</u>	VI	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(2,2-difluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>90</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>91</u>	VI	1-((1R,5S,6s)-6-(4-(6-amino-5-(trifluorometoxi)piridin-3-il)-2-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etan-1-ona	
<u>92</u>	VI	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>93</u>	VI	5-(2-(ciclopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>94</u>	VI	5-(2-(ciclopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	

<u>95</u>	VI	5-(2-ciclopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>96</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>97</u>	VI	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>98</u>	VI	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(2,2-difluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>99</u>	VI	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>100</u>	VI	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>101</u>	VI	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	

<u>102</u>	VI	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>103</u>	VI	5-(2-(ciclopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2,2-difluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>104</u>	VI	5-(2-(ciclopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(oxetan-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>105</u>	VI	5-(2-(ciclopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>106</u>	VI	5-(2-(ciclopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>107</u>	VI	5-(2-(ciclopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>108</u>	VI	5-(2-(ciclopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	

<u>109</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-(2,2-difluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>110</u>	VI	5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>111</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>112</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-(2,2-difluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>113</u>	VI	3-(difluorometoxi)-5-(2-isopropil-1-((1R,5S,6s)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-amina	
<u>114</u>	VI	1-((1R,5S,6s)-6-(4-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etan-1-ona	
<u>115</u>	VI	1-((1R,5S,6s)-6-(4-(6-amino-5-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etan-1-ona	

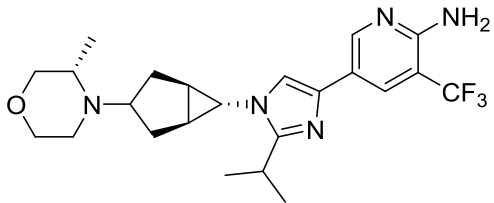
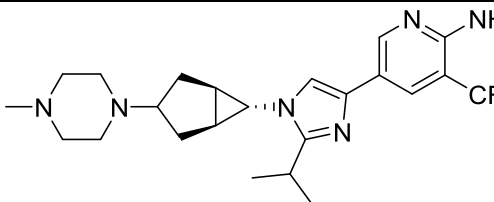
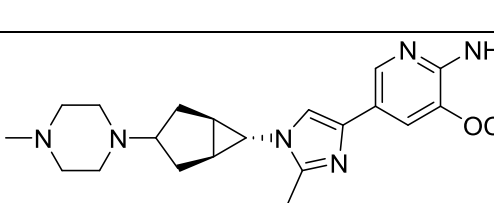
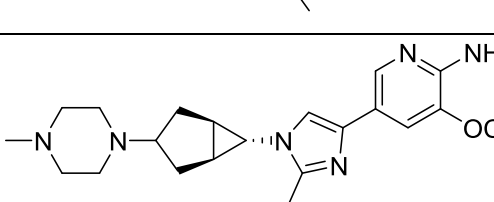
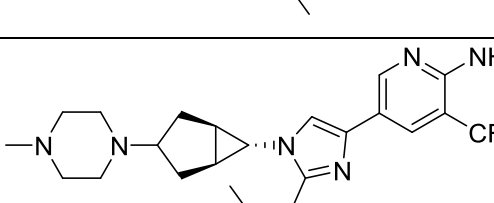
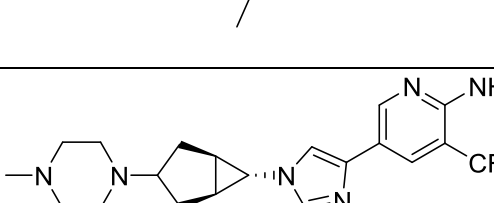
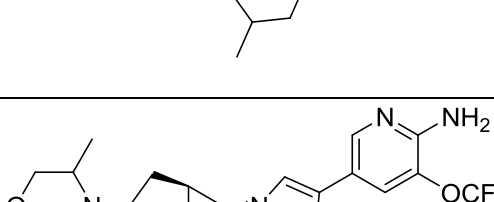
<u>116</u>	VI	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>117</u>	VI	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>118</u>	VI	1-((1R,5S,6s)-6-(4-(6-amino-5-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etan-1-ona	
<u>119</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>120</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>121</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-(2-metoxietil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>122</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-(2,2-difluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-	

		amina	
<u>123</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>124</u>	VI	5-(2-(2,2,2-trifluoroetil)-1-((1R,5S,6s)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>125</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(pentan-3-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>126</u>	VI	5-(1-((1R,5S,6s)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isobutil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>127a</u>	VII	5-(2-isopropil-1-((1R,3s,5S,6r)-3-morfolinobicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>127b</u>	VII	5-(2-isopropil-1-((1R,3r,5S,6r)-3-morfolinobicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>128a</u>	VII	5-(2-ciclopropil-1-(3-morfolinobicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	

<u>128b</u>	VII	5-(2-ciclopropil-1-(3-morfolinobiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>129a</u>	VII	5-(2-ciclopropil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>129b</u>	VII	5-(2-ciclopropil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>130</u>	VII	5-(1-(3-(1,4-oxazepan-4-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>131</u>	VII	5-(2-isopropil-1-(3-((S)-3-metilmorfolino)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>132</u>	VII	5-(2-isopropil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>133a</u>	VII	5-(2-isopropil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	

<u>133b</u>	VII	5-(2-isopropil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>134</u>	VII	5-(1-((1S,5S)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>135</u>	VII	5-(2-ciclopropil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>136</u>	VII	5-(1-(3-(1,4-oxazepan-4-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>137</u>	VII	5-(2-ciclopropil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>138a</u>	VII	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-(3-morfolinobiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>138b</u>	VII	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-(3-morfolinobiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	

<u>139a</u>	VII	5-(2-ciclopropil-1-(3-morfolinobiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>139b</u>	VII	5-(2-ciclopropil-1-(3-morfolinobiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>140a</u>	VII	5-(2-ciclopropil-1-(3-((S)-3-metilmorfolino)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>140b</u>	VII	5-(2-ciclopropil-1-(3-((S)-3-metilmorfolino)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>141a</u>	VII	5-(1-(3-(1,4-oxazepan-4-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>141b</u>	VII	5-(1-(3-(1,4-oxazepan-4-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>142</u>	VII	5-(1-(3-(1,4-oxazepan-4-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	

<u>143</u>	VII	5-(2-isopropil-1-(3-((S)-3-metilmorfolino)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>144</u>	VII	5-(2-isopropil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>145a</u>	VII	3-(difluorometoxi)-5-(2-isopropil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-amina	
<u>145b</u>	VII	3-(difluorometoxi)-5-(2-isopropil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-amina	
<u>146a</u>	VII	5-(2-isobutil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>146b</u>	VII	5-(2-isobutil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>147</u>	VII	5-(2-ciclopropil-1-(3-(3-metilmorfolino)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	

<u>148</u>	VII	5-(2-ciclopropil-1-(3-(3-metilmorfolino)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>149</u>	VII	5-(1-(3-(1,4-oxazepan-4-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>150</u>	VII	5-(2-ciclopropil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>151a</u>	VII	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>151b</u>	VII	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>152a</u>	VII	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-(3-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>152b</u>	VII	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-(3-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	

<u>153a</u>	VII	5-(2-ciclopropil-1-(3-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>153b</u>	VII	5-(2-ciclopropil-1-(3-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>154a</u>	VII	5-(2-ciclopropil-1-(3-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>154b</u>	VII	5-(2-ciclopropil-1-(3-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>155a</u>	VII	5-(1-(3-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>155b</u>	VII	5-(1-(3-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>156a</u>	VII	5-(1-(3-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	

<u>156b</u>	VII	5-(1-(3-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>157a</u>	VII	5-(2-isopropil-1-(3-((S)-3-metilmorfolino)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>157b</u>	VII	5-(2-isopropil-1-(3-((S)-3-metilmorfolino)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>158</u>	VII	5-(2-isobutil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>159a</u>	VII	5-(1-(3-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isobutil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>159b</u>	VII	5-(1-(3-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isobutil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina	
<u>160a</u>	VII	5-(1-(3-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isobutil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	

<u>160b</u>	VII	5-(1-(3-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-isobutil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>161a</u>	VII	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>161b</u>	VII	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>162a</u>	VII	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-(3-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	
<u>162b</u>	VII	5-(2-(ciclopropilmetil)-1-(3-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	

Tabla 2. Datos espectrales

Ej	PM calc.	PM obs.
<u>1</u>	419	420
<u>2</u>	419	420
<u>3</u>	435	436
<u>4</u>	379	380
<u>5</u>	298	299
<u>6</u>	310	311
<u>7</u>	324	325
<u>8</u>	310	311
<u>9</u>	308	309
<u>10</u>	284	285
<u>11</u>	351	352
<u>12</u>	407	408
<u>13</u>	435	436
<u>14</u>	393	394
<u>15</u>	409	410
<u>16</u>	397	398
<u>17</u>	415	416
<u>18</u>	433	434
<u>19a</u>	451	452
<u>19b</u>	451	452
<u>20a</u>	465	466
<u>20b</u>	465	466
<u>21</u>	284	285
<u>22</u>	340	341
<u>23</u>	366	367
<u>24</u>	342	343
<u>25</u>	342	343
<u>26</u>	360	361
<u>27</u>	381	218
<u>28</u>	338	339

Ej	PM calc.	PM obs.
<u>29</u>	326	328
<u>30</u>	361	362
<u>31</u>	421	422
<u>32</u>	361	362
<u>33</u>	368	369
<u>34</u>	368	369
<u>35</u>	382	383
<u>36</u>	395	396
<u>37</u>	409	410
<u>38</u>	449	450
<u>39</u>	465	466
<u>40</u>	447	448
<u>41</u>	463	464
<u>42</u>	409	410
<u>43</u>	425	426
<u>44</u>	409	410
<u>45</u>	423	424
<u>46</u>	350	351
<u>47</u>	322	323
<u>48a</u>	366	367
<u>48b</u>	366	367
<u>49</u>	324	325
<u>50</u>	349	350
<u>51</u>	419	420
<u>52</u>	447	448
<u>53</u>	365	366
<u>54</u>	407	408
<u>55</u>	407	408
<u>56</u>	435	436
<u>57</u>	417	418

Ej	PM calc.	PM obs.
<u>58</u>	367	368
<u>59</u>	363	364
<u>60</u>	433	434
<u>61</u>	427	428
<u>62</u>	433	434
<u>63</u>	449	450
<u>64</u>	431	432
<u>65</u>	421	422
<u>66</u>	449	450
<u>67</u>	429	430
<u>68</u>	423	424
<u>69</u>	411	412
<u>70</u>	447	448
<u>71</u>	349	350
<u>72</u>	391	392
<u>73</u>	405	406
<u>74</u>	433	434
<u>75</u>	413	414
<u>76</u>	447	448
<u>77</u>	409	410
<u>78</u>	421	422
<u>79</u>	445	446
<u>80</u>	423	424
<u>81</u>	451	452
<u>82</u>	433	434
<u>83</u>	405	406
<u>84</u>	397	398
<u>85</u>	425	426
<u>86</u>	361	362
<u>87</u>	417	418

Ej	PM calc.	PM obs.
<u>88</u>	445	446
<u>89</u>	425	426
<u>90</u>	379	380
<u>91</u>	421	422
<u>92</u>	435	436
<u>93</u>	431	432
<u>94</u>	407	408
<u>95</u>	395	396
<u>96</u>	347	348
<u>97</u>	463	464
<u>98</u>	443	444
<u>99</u>	461	462
<u>100</u>	437	438
<u>101</u>	425	426
<u>102</u>	443	444
<u>103</u>	411	412
<u>104</u>	403	404
<u>105</u>	431	432
<u>106</u>	393	394
<u>107</u>	405	406
<u>108</u>	429	430
<u>109</u>	431	432
<u>110</u>	449	450
<u>111</u>	413	414
<u>112</u>	413	414
<u>113</u>	407	408
<u>114</u>	405	406
<u>115</u>	403	404
<u>116</u>	407	408
<u>117</u>	419	420
<u>118</u>	389	390
<u>119</u>	475	476

Ej	PM calc.	PM obs.
<u>120</u>	391	392
<u>121</u>	449	450
<u>122</u>	455	456
<u>123</u>	437	438
<u>124</u>	473	474
<u>125</u>	425	426
<u>126</u>	411	412
<u>127a</u>	435	436
<u>127b</u>	435	436
<u>128a</u>	433	434
<u>128b</u>	433	434
<u>129a</u>	446	447
<u>129b</u>	446	447
<u>130</u>	449	450
<u>131</u>	449	450
<u>132</u>	448	449
<u>133a</u>	464	465
<u>133b</u>	464	465
<u>134</u>	463	464
<u>135</u>	462	463
<u>136</u>	463	464
<u>137</u>	444	445
<u>138a</u>	447	448
<u>138b</u>	447	448
<u>139a</u>	449	450
<u>139b</u>	449	450
<u>140a</u>	447	448
<u>140b</u>	447	448
<u>141a</u>	447	448
<u>141b</u>	447	448
<u>142</u>	449	450
<u>143</u>	449	450

Ej	PM calc.	PM obs.
<u>144</u>	448	449
<u>145a</u>	446	447
<u>145b</u>	446	447
<u>146a</u>	462	463
<u>146b</u>	462	463
<u>147</u>	463	464
<u>148</u>	463	464
<u>149</u>	463	464
<u>150</u>	444	445
<u>151a</u>	476	477
<u>151b</u>	476	477
<u>152a</u>	508	509
<u>152b</u>	508	509
<u>153a</u>	478	479
<u>153b</u>	478	479
<u>154a</u>	494	495
<u>154b</u>	494	495
<u>155a</u>	480	481
<u>155b</u>	480	481
<u>156a</u>	496	497
<u>156b</u>	496	497
<u>157a</u>	465	466
<u>157b</u>	465	466
<u>158</u>	478	479
<u>159a</u>	510	511
<u>159b</u>	510	511
<u>160a</u>	494	495
<u>160b</u>	494	495
<u>161a</u>	460	461
<u>161b</u>	460	461
<u>162a</u>	492	493
<u>162b</u>	492	493

Ensayos de actividad biológica

[0362] Se ha mostrado que los compuestos descritos en el presente documento se unen a DLK *in vitro*, e inhiben la fosforilación de un objetivo molecular corriente abajo en un ensayo celular.

Determinaciones de K_d de DLK

[0363] Las constantes de disociación (K_d) de DLK se han determinado en el KINOMEScan KdELECT Service en DiscoverX.

[0364] Una proteína de fusión, de la longitud completa de DLK humana (aminoácidos 1 a 859) y el dominio de unión a DNA de NFkB, se expresó en células HEK293 transfectadas de manera transitoria. A partir de estas células HEK 293, se prepararon extractos en regulador de extracción M-PER (Pierce) en presencia de Protease Inhibitor Cocktail Complete (Roche) y Phosphatase Inhibitor Cocktail Set II (Merck), conforme a las instrucciones de los fabricantes. La proteína de fusión de DLK se etiquetó con una etiqueta de DNA quimérico de doble hebra que contenía el sitio de unión a NFkB (5'-GGGAATTCCC-3') fusionado a un amplicón para lectura de qPCR, que se adicionó directamente al extracto de expresión (la concentración final de DNA-etiqueta en la reacción de unión es 0.1 nM).

[0365] Perlas magnéticas recubiertas con estreptoavidina (Dynal M280) se trataron con un ligando de molécula pequeña biotinilado por 30 minutos a temperatura ambiente, para generar resinas de afinidad de los ensayos de unión. Las perlas de ligandos se bloquearon con biotina en exceso y se lavaron con regulador de bloqueo (SeaBlock (Pierce), 1% de BSA, 0.05% de Tween 20, DTT 1 mM) para retirar el ligando no unido y para reducir la unión inespecífica.

[0366] La reacción de unión se ensambló al combinar 16 μ l de extracto de cinasa etiquetado con DNA, 3.8 μ l de perlas de afinidad de ligandos, y 0.18 μ l de compuesto de prueba (PBS/0.05% de Tween 20/DTT 10 mM/0.1% de BSA/2 μ g/ml de DNA de espermatozoos de salmón sonificado). Los extractos se utilizaron directamente en los ensayos de unión sin etapa de purificación enzimática alguna, en una dilución de reserva global $\geq 10,000$ veces (concentración de enzima etiquetada con DNA final < 0.1 nM). Los extractos se cargaron con DNA-etiqueta y se diluyeron en la reacción de unión en un proceso en dos etapas. Primero, los extractos se diluyeron 1:100 en regulador de unión 1x (PBS/0.05% de Tween 20/DTT 10 mM/0.1% de BSA/2 μ g/ml de DNA de espermatozoos de salmón sonificado) que contenía DNA-etiqueta 10 nM. Esta dilución se dejó equilibrar a temperatura ambiente por 15 minutos, y luego se diluyó subsecuentemente 1:100 en regulador de unión 1x. Se prepararon compuestos

de prueba como reservas 111x en 100% de DMSO. Las K_d se determinaron al utilizar una serie de diluciones de compuestos 3 veces en 11 puntos, con tres puntos de control de DMSO. Todos los compuestos para mediciones de K_d se distribuyen por transferencia acústica (distribución sin contacto) en 100% de DMSO. Los compuestos luego se diluyeron directamente en los ensayos, de modo tal que la concentración final de DMSO fue de 0.9%. Todas las reacciones se realizaron en placas de 384 pozos de polipropileno. Cada una tenía un volumen final de 0.02 ml. Los ensayos se incubaron con agitación por 1 hora a temperatura ambiente. Luego, las perlas se sedimentaron y lavaron con regulador de lavado (PBS 1x, 0.05% de Tween 20) para retirar la cinasa desplazada y compuesto de prueba. Las perlas lavadas se resuspendieron en regulador de elución (PBS 1x, 0.05% de Tween 20, ligando de afinidad no biotinilado 0.5 μ M) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación por 30 minutos. La concentración de cinasa en los eluatos se midió por qPCR. Las reacciones de qPCR se ensamblaron al adicionar 2.5 μ l de eluato de cinasa a 7.5 μ l de mezcla maestra de qPCR que contenía iniciadores de amplicón 0.15 μ M y sonda de amplicón 0.15 μ M. El protocolo de qPCR consistió en un inicio en caliente de 10 minutos a 95 °C, seguido por 35 ciclos de 95 °C por 15 segundos, y 60 °C por 1 minuto.

[0367] *Manejo de compuestos de prueba* Se prepararon compuestos de prueba como reservas 111x en 100% de DMSO. Las K_d se determinaron al utilizar una serie de diluciones de compuestos 3 veces en 11 puntos, con tres puntos de control de DMSO. Todos los compuestos para mediciones de K_d se distribuyen por transferencia acústica (distribución sin contacto) en 100% de DMSO. Los compuestos luego se diluyeron directamente en los ensayos, de modo tal que la concentración final de DMSO fue de 0.9%. Las K_d se determinaron al utilizar una concentración superior de compuesto de 30,000 nM. Las mediciones de K_d se realizaron por duplicado.

[0368] *Cálculo de constante de unión (K_d)*. Las constantes de unión (K_d s) se calcularon con una curva de dosis-respuesta estándar al utilizar la ecuación de Hill:

$$Response = Background + \frac{(Signal - Background)}{(1 + (\frac{K_d^{Hill\ Slope}}{Dose^{Hill\ Slope}}))}$$

[0369] La pendiente de Hill se ajustó a -1. Las curvas se adaptaron al utilizar un ajuste de cuadrados mínimos no lineales con el algoritmo de Levenberg-Marquardt (Levenberg, K., A method for the solution of certain non-linear problems in least squares, *Q. Appl. Math.* 2, 164-168 (1944)). Véase también Fabian, M.A. et al. A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. *Nat. Biotechnol.* 23, 329-336 (2005); Wodicka, L.M. et al.

Activation state-dependent binding of small molecule kinase inhibitors: structural insights from biochemistry. *Chem Biol.* 17, 1241-9 (2010).

[0370] Los compuestos con constantes de disociación menores se unen con más afinidad al objetivo. Puede esperarse que los compuestos dados a conocer en el presente documento, en particular (pero no exclusivamente) aquellos con constantes de disociación menores, inhiban la actividad objetivo y sean útiles en el tratamiento de las enfermedades mediadas por DLK.

Ensayo celular Phospho-cJun

[0371] Las células HEK293, transfectadas de manera estable con una DLK humana inducible por Dox, se depositaron en placa en una placa de 384 pozos en 20 µl (40,000 células/pozo) de medio DMEM (sin rojo de fenol) que contenía 10% de suero bovino fetal, 1.5 µg/ml de doxíciclina y 1 µg/ml de puomicina. Las células de control negativo se hicieron crecer en ausencia de doxíciclina. La placa se incubó a 37 °C, 5% de CO₂ por 20 h, antes de adicionar DMSO (control) o compuestos diluidos en medio. Las células se incubaron a 37 °C por 5 h más, seguido por lisis y la adición de los anticuerpos de detección del equipo de ensayo celular de p-cJun (Ser63) (Cisbio), conforme al protocolo del fabricante. Las curvas de dosis-respuesta estándar se ajustaron pro el software Genedata Screener, al utilizar el modelo variable-pendiente:

$$\text{Señal} = \text{Señal}_{\text{control negativo}} + (\text{Señal}_{\text{control de DMSO}} - \text{Signal}_{\text{control negativo}}) / (1 + (\text{IC}_{50}/\text{Dosis})^{\text{pendiente de Hill}}).$$

Sólo la señal y dosis en la ecuación se trataron como valores conocidos.

Tabla 3. Determinaciones de K_d de DLK

Ej	Kd, nm
<u>1</u>	140
<u>2</u>	46
<u>3</u>	51
<u>4</u>	390
<u>5</u>	3300
<u>6</u>	130
<u>7</u>	66
<u>8</u>	130
<u>9</u>	240
<u>10</u>	840
<u>11</u>	120
<u>12</u>	47
<u>13</u>	78
<u>14</u>	170
<u>15</u>	210
<u>16</u>	68
<u>17</u>	170
<u>18</u>	720
<u>19a</u>	76
<u>19b</u>	38
<u>20a</u>	15
<u>20b</u>	44
<u>21</u>	640
<u>22</u>	18
<u>23</u>	220
<u>24</u>	240
<u>25</u>	200
<u>26</u>	400
<u>27</u>	270
<u>28</u>	220
<u>29</u>	1000

Ej	Kd, nm
<u>30</u>	1500
<u>31</u>	82
<u>32</u>	940
<u>33</u>	130
<u>34</u>	870
<u>35</u>	160
<u>36</u>	350
<u>37</u>	92
<u>38</u>	25
<u>39</u>	30
<u>40</u>	42
<u>41</u>	38
<u>42</u>	180
<u>43</u>	120
<u>44</u>	ND?
<u>45</u>	340
<u>46</u>	280
<u>47</u>	120
<u>48a</u>	84
<u>48b</u>	59
<u>49</u>	1200
<u>50</u>	170
<u>51</u>	130
<u>52</u>	100
<u>53</u>	57
<u>54</u>	110
<u>55</u>	240
<u>56</u>	280
<u>57</u>	180
<u>58</u>	94
<u>59</u>	50

Ej	Kd, nm
<u>60</u>	180
<u>61</u>	140
<u>62</u>	85
<u>63</u>	140
<u>64</u>	120
<u>65</u>	32
<u>66</u>	59
<u>67</u>	130
<u>68</u>	77
<u>69</u>	45
<u>70</u>	510
<u>71</u>	87
<u>72</u>	69
<u>73</u>	56
<u>74</u>	54
<u>75</u>	56
<u>76</u>	51
<u>77</u>	17
<u>78</u>	64
<u>79</u>	180
<u>80</u>	42
<u>81</u>	99
<u>82</u>	97
<u>83</u>	160
<u>84</u>	160
<u>85</u>	60
<u>86</u>	110
<u>87</u>	110
<u>88</u>	71
<u>89</u>	290
<u>90</u>	40

Ej	Kd, nm
<u>91</u>	77
<u>92</u>	55
<u>93</u>	270
<u>94</u>	61
<u>95</u>	12.3
<u>96</u>	53
<u>97</u>	57
<u>98</u>	93
<u>99</u>	340
<u>100</u>	66
<u>101</u>	81
<u>102</u>	280
<u>103</u>	92
<u>104</u>	66
<u>105</u>	79
<u>106</u>	55
<u>107</u>	74
<u>108</u>	140
<u>109</u>	66
<u>110</u>	280
<u>111</u>	100
<u>112</u>	160
<u>113</u>	95
<u>114</u>	66
<u>115</u>	200
<u>116</u>	53
<u>117</u>	48
<u>118</u>	62
<u>119</u>	71
<u>120</u>	40
<u>121</u>	49
<u>122</u>	120
<u>123</u>	65

Ej	Kd, nm
<u>124</u>	240
<u>125</u>	120
<u>126</u>	34
<u>127a</u>	52
<u>127b</u>	61
<u>128a</u>	40
<u>128b</u>	22
<u>129a</u>	12.75
<u>129b</u>	16
<u>130</u>	25
<u>131</u>	34
<u>132</u>	22
<u>133a</u>	20
<u>133b</u>	21
<u>134</u>	33
<u>135</u>	17
<u>136</u>	20
<u>137</u>	22
<u>138a</u>	23
<u>138b</u>	34
<u>139a</u>	37
<u>139b</u>	N.D.
<u>140a</u>	32
<u>140b</u>	37.5
<u>141a</u>	26
<u>141b</u>	16
<u>142</u>	9.4
<u>143</u>	19
<u>144</u>	38
<u>145a</u>	39
<u>145b</u>	50
<u>146a</u>	6.5
<u>146b</u>	4.5

Ej	Kd, nm
<u>147</u>	23
<u>148</u>	22
<u>149</u>	37
<u>150</u>	54
<u>151a</u>	26
<u>151b</u>	20
<u>152a</u>	37
<u>152b</u>	13
<u>153a</u>	22
<u>153b</u>	9
<u>154a</u>	28
<u>154b</u>	17
<u>155a</u>	23
<u>155b</u>	4.5
<u>156a</u>	30
<u>156b</u>	11
<u>157a</u>	57
<u>157b</u>	22
<u>158</u>	12
<u>159a</u>	33
<u>159b</u>	49
<u>160a</u>	13
<u>160b</u>	8.7
<u>161a</u>	19
<u>161b</u>	N.D.
<u>162a</u>	N.D.
<u>162b</u>	5.6

Tabla 4. Ensayo celular Phospho-cJun

Ej	IC50, nm
<u>2</u>	1725
<u>4</u>	14767
<u>6</u>	3615
<u>7</u>	1074.9
<u>19a</u>	666
<u>19b</u>	493
<u>20a</u>	965
<u>20b</u>	1055
<u>22</u>	550
<u>31</u>	2153
<u>38</u>	1140
<u>39</u>	771
<u>40</u>	587.5
<u>41</u>	483.5
<u>42</u>	2233
<u>43</u>	804
<u>44</u>	7689
<u>45</u>	6186
<u>48a</u>	1588
<u>48b</u>	1237
<u>53</u>	802
<u>65</u>	1045
<u>66</u>	827
<u>68</u>	745
<u>69</u>	2441
<u>72</u>	2690
<u>73</u>	1196
<u>74</u>	1349
<u>76</u>	760
<u>77</u>	1491

Ej	IC50, nm
<u>78</u>	781
<u>80</u>	1674
<u>81</u>	1507
<u>83</u>	3551
<u>84</u>	1609
<u>85</u>	594
<u>88</u>	994
<u>90</u>	1124
<u>92</u>	1819
<u>94</u>	1957
<u>95</u>	1201
<u>97</u>	1901
<u>105</u>	1900
<u>116</u>	1435
<u>117</u>	987
<u>119</u>	1852
<u>121</u>	1595
<u>125</u>	1293
<u>126</u>	823
<u>127a</u>	939
<u>127b</u>	633
<u>128a</u>	748
<u>128b</u>	755
<u>129a</u>	503
<u>129b</u>	633
<u>130</u>	1760
<u>131</u>	1393
<u>132</u>	909
<u>133a</u>	896
<u>133b</u>	645

Ej	IC50, nm
<u>134</u>	1042
<u>135</u>	346
<u>136</u>	662
<u>137</u>	710
<u>138a</u>	1006
<u>138b</u>	1055
<u>139a</u>	544
<u>139b</u>	
<u>140a</u>	834
<u>140b</u>	636
<u>141a</u>	655
<u>141b</u>	587
<u>142</u>	934
<u>143</u>	1510
<u>144</u>	859
<u>145a</u>	1202
<u>145b</u>	889
<u>146a</u>	376
<u>146b</u>	346
<u>147</u>	893
<u>148</u>	710
<u>149</u>	574
<u>150</u>	1090
<u>151a</u>	994
<u>151b</u>	826
<u>152a</u>	1354
<u>152b</u>	1153
<u>153a</u>	891
<u>153b</u>	809
<u>154a</u>	761

Ej	IC50, nm
<u>154b</u>	597
<u>155a</u>	1187
<u>155b</u>	1158
<u>156a</u>	747
<u>156b</u>	874
<u>157a</u>	895
<u>157b</u>	827
<u>158</u>	500
<u>159a</u>	589
<u>159b</u>	1551
<u>160a</u>	738
<u>160b</u>	775
<u>161a</u>	454
<u>161b</u>	629
<u>162a</u>	1042
<u>162b</u>	769

[0372] Todas las referencias, patentes o solicitudes, en Estados Unidos o en el extranjero, citadas en la solicitud, se incorporan por la presente por su referencia como si se escribieran en el presente documento en sus totalidades. En casos donde surja alguna inconsistencia, prevalecerá el material dado a conocer literalmente en este documento.

[0373] A partir de la descripción precedente, un experto en la técnica puede discernir fácilmente las características esenciales de esta invención y, sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones.