DIHIDROOXADIAZINONAS

La presente invención proporciona compuestos de dihidrooxadiazinona de la fórmula general (I) como se describe y se define en el presente, procedimientos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas y el uso de dichos compuestos para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, en especial de enfermedades hiperproliferativas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El cáncer mata a más de 550.000 personas en los Estados Unidos y a más de 8 millones de personas en todo el mundo cada año. Se ha demostrado que los nuevos agentes, incluidas las moléculas pequeñas, las moléculas que impactan los requisitos de crecimiento específicos del tejido y los agentes inmunomoduladores, benefician a un subconjunto de pacientes cuyos cánceres tienen mutaciones genómicas únicas u otras características. Desafortunadamente, muchos pacientes con cáncer todavía se quedan sin opciones terapéuticas eficaces.

Un enfoque para identificar nuevos agentes anticancerosos es el cribado fenotípico para descubrir nuevas moléculas pequeñas que muestran una fuerte selectividad entre las líneas celulares cancerosas, seguida por la quimiogenómica predictiva para identificar las características celulares asociadas con la respuesta al fármaco. En la década de 1990, Weinstein y sus colegas demostraron que el perfil citotóxico de un compuesto puede usarse para identificar características celulares, como los perfiles de expresión genética y el número de copias del ADN, que se correlacionan con la sensibilidad del fármaco. La capacidad de identificar las características de las líneas celulares cancerosas que median su respuesta a moléculas pequeñas ha aumentado considerablemente en los últimos años con pruebas automatizadas de quimiosensibilidad de alto rendimiento de grandes paneles de líneas celulares, junto con una caracterización genómica y fenotípica completa de las líneas celulares. Las observaciones fenotípicas de sensibilidad de moléculas pequeñas pueden relacionarse con patrones de expresión o alteraciones somáticas, como en el caso del cáncer de mama amplificado por HER2 sensible a trastuzumab o el cáncer de pulmón mutante por EGFR sensible a erlotinib.

El cribado fenotípico identificó algunos de los compuestos conocidos en la bibliografía como inhibidores de PDE3 útiles para el tratamiento de determinados cánceres. La coexpresión de polinucleótidos o polipéptidos de PDE3A y/o PDE3B y Schlafen 12 (SLFN12) normalmente se requiere para que las células sean sensibles. Se ha descubierto que los inhibidores de PDE3A/B que provocan sensibilidad al fármaco

estabilizan la formación de un complejo entre PDE3A o PDE3B y SLFN12. Los inhibidores de PDE3A/B que no provocan sensibilidad celular normalmente no estabilizan el complejo de PDE3A- o PDE3B – SLFN12.

Varios inhibidores de PDE-3 tales como milrinona, cilostazol y levosimendan se han aprobado para el tratamiento clínico de indicaciones cardiovasculares o trombocitemia (anagrelida), pero no para indicación de cáncer. La revisión de calidad más reciente de inhibidores de PDE (Nature Reviews Drug Discovery 13, 290–314, (2014)) apenas menciona el cáncer. A partir de los documentos WO 2014/164704, WO2017/027854, y WO2017/134231 se conocen algunos inhibidores de PDE3.

Especialmente el modo de acción cardíaco mediado por efectos no deseados de inhibidores de PDE-3 (Movsesian &Kukreja, S.H. Francis et al. (Eds.), *Phosphodiesterases as Drug Targets, Handbook of Experimental Pharmacology* 204, 201; página 237 y siguientes) puede limitar su uso terapéutico cuando los agentes inhibidores de PDE3 se usan a corto y/o largo plazo, por ejemplo en pacientes con cáncer y se necesita una alternativa terapéutica adecuada.

Se conocen algunas dihidrooxidiazinonas, sin embargo, el estado de la técnica no describe los compuestos de dihidrooxadiazinona de la fórmula general (I) de la presente invención como se describe y define en el presente.

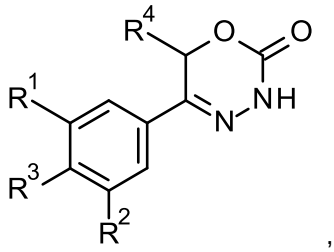
RESUMEN

Ahora se ha descubierto, y eso constituye al menos en parte un fundamento de la presente invención, que los compuestos de la presente tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

En especial, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben la proliferación de células tumorales con valores de IC_{50} de < 100 nM en, *por ejemplo*, células HeLa. Además, los compuestos requieren concentraciones más altas para la inhibición de PDE3A y/o PDE3B cuando los valores de IC_{50} para la inhibición enzimática de PDE3A y/o PDE3B pueden ser > 2,5 veces superiores a los valores de IC_{50} para la proliferación de células tumorales. Sin pretender limitarse a la teoría, esta distinción en propiedades inhibidoras puede asociarse con la inducción del complejo de PDE3A-SLFN12 y/o parámetros farmacocinéticos mejorados *in vitro* o *in vivo* y/o propiedades fisicoquímicas mejoradas y/o propiedades farmacológicas de seguridad mejoradas. Por lo tanto, con estas propiedades ventajosas los compuestos descritos en el presente pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades hiperproliferativas, tales como enfermedades de cáncer.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I) que modulan la formación de un complejo de PDE3A- y/o PDE3B-SLFN12, procedimientos para su preparación, composición farmacéutica y su uso, y procedimientos para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, en especial de enfermedades hiperproliferativas más particularmente de enfermedades de cáncer. Estas y otras características de las presentes enseñanzas se exponen en el presente.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):



,

fórmula (I)

donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un átomo de halógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_9, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_9, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo además comprende opcionalmente un grupo puente seleccionado de –O-, -NR^9-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -NR^9-CH_2-, y -CH_2-NR^9-;

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno,dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo oxo (=O);
un grupo ciano;
un grupo hidroxi;
un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;
un grupo haloalquilo-C_1-C_3;
un grupo alcoxi-C_1-C_3;
un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;
un grupo $C(O)NR^5R^6$ y
un grupo NR^5R^6,un grupo heterocicloalquilo de 5 a 9 miembros que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo -$C(O)R^5R^6$ y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomode halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 se selecciona de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_1-C_6, un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5, un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5, un grupo cicloalquilo-C_3-C_6, y un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_5;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6,

que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidoxi, un grupo $C(O)NR^5R^6$, y un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (=O), un grupo hidroxi y un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembrosque está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,o un grupo oxo (=O)

un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-NR^5-C_1-C_5,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3 o un enlace;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Los compuestos son adecuados para el tratamiento de un paciente que tiene un cáncer sensible al tratamiento con un modulador de fosfodiesterasa 3A/B (PDE3A/B) al detectar la coexpresión de polinucleótidos o polipéptidos de *PDE3A* y/o PDE3B y *Schlafen 12* (*SLFN12*) y/o ARNm de SLFN12L y/o una falta de disminución en la expresión de polinucleótidos o polipéptidos de ARNm de *CREB3L1* en una célula cancerosa derivada de tales pacientes.

DEFINICIONES

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente poseen el significado que comúnmente entiende una persona experta en la técnica a la que pertenece esta invención. Las siguientes referencias proporcionan una habilidad con una definición general de muchos de los términos utilizados en la presente invención: Singleton et al., *Dictionary of Microbiology and Molecular Biology* (2º ed. 1994); *The Cambridge Dictionary of Science and Technology* (Walker ed., 1988); *The Glossary of Genetics*, 5º Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); y Hale & Marham, *The Harper Collins Dictionary of Biology* (1991). Como se usa en el presente, los siguientes términos poseen los significados que se les atribuyen a continuación, a menos que se especifique lo contrario.

Las estructuras trazadas incluyen todas las rotaciones permisibles sobre enlaces.

El término “sustituido” significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes. Son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el número de sustituyentes puede ser igual o diferente de cero. A menos que se indique lo contrario, es posible que los grupos opcionalmente sustituidos estén sustituidos con todos los sustituyentes opcionales que se puedan acomodar al reemplazar un átomo de hidrógeno con un sustituyente que no sea hidrógeno en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Normalmente, es posible que el número de sustituyentes opcionales, de estar presentes, sea 1, 2, 3 en especial 1 o 2.

Tal como se utiliza en el presente, el término "uno o más", *por ejemplo* en la definición de los sustituyentes de los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención, significa "1, 2, 3, 4 o 5, particularmente 1, 2, 3 o 4, más particularmente 1, 2 o 3, incluso más particularmente 1 o 2 ".

Como se usa en el presente, un sustituyente oxo representa un átomo de oxígeno, que está unido a un átomo de carbono o a un átomo de azufre mediante un enlace doble.

La expresión “sustituyente del anillo” significa un sustituyente unido a un anillo aromático o no aromático que reemplaza un átomo de hidrógeno disponible en el anillo.

Si un sustituyente compuesto está formado por más de una parte, *por ejempl*o (alquilo-C_1-C_4)-O-(alquilo-C_1-C_4)-, un guion al comienzo o al final de dicho sustituyente compuesto indica el punto de unión de dicho sustituyente compuesto al resto de la molécula. Si el sustituyente compuesto está sustituido, dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo de carbono adecuado del sustituyente compuesto.

Si un anillo, que comprende átomos de carbono y opcionalmente uno o más heteroátomos, como átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo, está sustituido por un sustituyente, es posible que dicho sustituyente se una en cualquier posición adecuada de dicho anillo, ya sea unido a un átomo de carbono adecuado y/o a un heteroátomo adecuado.

El término "que comprende" cuando se usa en la memoria descriptiva incluye "que consiste de".

Si dentro del presente texto se hace referencia a cualquier elemento como "tal como se menciona en el presente", significa que puede mencionarse en cualquier parte del presente texto.

Los términos que se mencionan en el presente texto tienen los siguientes significados:

La expresión “átomo de halógeno” significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, particularmente un átomo de flúor, cloro o bromo.

El término “alquilo-C_1-C_6” significa un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, *por ejemplo*, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo o 1,3-dimetilbutilo, o un isómero de los mismos. En especial, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo-C_1-C_4”), *por ejemplo* un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo o *terc*-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo-C_1-C_3"), *por ejemplo* un grupo metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

El término "alquileno" se deriva del término "alquilo" como un constituyente bivalente denominado mediante la adición de "eno" al término "alquilo", por ejemplo "metilo" se convierte en "metileno", que significa un constituyente "-CH_2-" por el cual los enlaces abiertos de los constituyentes ramificados se ubican en los extremos respectivos de la cadena más larga.

El término "haloalquilo-C_1-C_6" significa un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado en el cual el término "alquilo-C_1-C_6" es como se definió *supra*, y en cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan, de manera idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es un átomo de flúor. Dicho grupo haloalquilo-C_1-C_6 es, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 1,3-difluoropropan-2-ilo, más particularmente trifluorometilo o trifluorometilo.

El término “alcoxi-C_1-C_6” significa un grupo monovalente saturado, lineal o ramificado, de fórmula (alquilo-C_1-C_6)-O-, en donde el término “alquilo-C_1-C_6” es como se definió *supra*, *por ejemplo*, un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, isopentiloxi o n-hexiloxi, un isómero de los mismos.

El término "haloalcoxi-C_1-C_6" significa un grupo alcoxi-C_1-C_6 monovalente, saturado, lineal o ramificado como se definió *supra*, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es un átomo de flúor. Dicho grupo haloalcoxi-C_1-C_6 es, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o pentafluoroetoxi.

El término "alquenilo-C_2-C_6" significa un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, que contiene uno o dos dobles enlaces, y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, en especial 2 o 4 átomos de carbono ("alquenilo-C_2-C_4"), entendiéndose que en el caso que dicho grupo alquenilo contenga más de un doble enlace, entonces es posible que dichos dobles enlaces se aíslen o se conjuguen entre sí. Dicho grupo alquenilo es, por ejemplo, un grupo etenilo (o "vinilo"), prop-2-en-1-ilo (o "alilo"), prop-1-en-1-ilo, but-3-enilo, but-2-enilo, but-1-enilo, pent-4-enilo, pent-3-enilo, pent-2-enilo, pent-1-enilo, hex-5-enilo, hex-4-enilo, hex-3-enilo, hex-2-enilo, hex-1-enilo, prop-1-en 2-ilo (o "isopropenilo"), 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, 1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, 2-metilbut-2-enilo, 1-metilbut-2-enilo, 3-metilbut-1-enilo, 2-metilbut-1-enilo, 1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, 3-metilpent-3-enilo, 2-metilpent-3-enilo, 1-metilpent-3-enilo, 4-metilpent-2-enilo, 3-metilpent-2-enilo, 2-metilpent-2-enilo, 1-metilpent-2-enilo, 4-metilpent-1-enilo, 3-metilpent-1-enilo, 2-metilpent-1-enilo, 1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, 3-etilbut-2-enilo, 2-etilbut-2-enilo, 1-etilbut-2-enilo, 3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, 1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, 2-propilprop-1-enilo, 1-propilprop-1-enilo, 2-isopropilprop-1-enilo, 1-isopropilprop-1-enilo, 3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo o hexa-1,5-dienilo. En especial, dicho grupo es un grupo vinilo o alilo, propenilo-, isopropenilo-, butenilo- o isobutenilo.

El término "alquinilo-C_2-C_6" significa un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, que contiene un tripe enlace, y que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alquinilo-C_2-C_3"). Dicho grupo alquinilo-C_2-C_6 es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo (o "propargilo"), but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-

2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo o 3,3-dimetilbut-1-inilo. En especial, dicho grupo alquinilo es etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.

El término “cicloalquilo-C_3-C_9” significa un anillo de hidrocarburo mono o bicíclico, saturado, monovalente que contiene 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono. Dicho grupo cicloalquilo-C_3-C_8 es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, *por ejemplo*, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, también incluye sistemas de anillo condensados-, puenteados- y espiro-cicloalquilo como por ejemplo un anillo de hidrocarburo bicíclico, *por ejemplo*, un biciclo[4.2.0]octilo, biciclo[2.2.1]heptilo u octahidropentalenilo, así como sistemas de espirocicloalquilo como se define a continuación.

El término "espirocicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo bicíclico saturado, monovalente en el cual los dos anillos comparten un átomo de carbono en común, y en donde dicho grupo hidrocarburo bicíclico contiene 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, siendo posible que dicho grupo espirocicloalquilo esté unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono, excepto el átomo de carbono espiro. Dicho grupo espirocicloalquilo es, por ejemplo, espiro[2.2]pentilo, espiro[2.3]hexilo, espiro[2.4]heptilo, espiro[2.5]octilo, espiro[2.6]nonilo, espiro[3.3]heptilo, espiro[3.4]octilo, espiro[3.5]nonilo, espiro[3.6]decilo, espiro[4.4]nonilo, espiro[4.5]decilo, espiro[4.6]undecilo o espiro[5.5]undecilo.

El término "cicloalquenilo-C_5-C_6" significa un grupo ciclopentenilo resultante, un grupo ciclohexenilo, un grupo ciclopentadienilo y un grupo ciclohexadienilo

El término “cicloalquenilo-C_4-C_9” significa un anillo de hidrocarburo monovalente, mono o bicíclico que contiene 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y un doble enlace. En especial, dicho anillo contiene 4, 5 o 6 átomos de carbono (“cicloalquenilo-C_4-C_6”). Dicho grupo cicloalquenilo-C_4-C_8 es por ejemplo un anillo de hidrocarburo monocíclico, *por ejemplo,* un grupo ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo o ciclooctenilo, o un sistema anular puenteado también un anillo de hidrocarburo bicíclico, *por ejemplo* un biciclo[2.2.1]hept-2-enilo o biciclo[2.2.2]oct-2-enilo, biciclo[3.1.0]hex-2-enilo.

Los términos "heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros" y "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros" significan un heterociclo saturado con 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos del anillo, respectivamente, 3, 4, 5 o 6 átomos del anillo en total, que contiene uno o dos heteroátomos del anillo idénticos o diferentes seleccionados de entre las series N, O y S, dicho grupo heterocicloalquilo está unido al resto de la molécula a través de cualquiera de

los átomos de carbono o heteroátomos. También incluye sistemas de anillos bicíclicos que son sistemas condensados-, puenteados- o espiro- como se define a continuación. También incluye compuestos de la fórmula (I) que tienen potencialmente un grupo NR^7R^8 donde el átomo de N pertenece a un anillo que se está formando mediante la conexión de R^7 y R^8 que forma un anillo no aromático que incluye el átomo de N al que están conectados. El término "heterocicloalcano", como se usa en el presente, se refiere a un compuesto que consiste en un grupo heterocicloalquilo como se define en el presente, y a un átomo de hidrógeno al cual dicho grupo heterocicloalquilo está unido con su única valencia.

Dicho grupo heterocicloalquilo, sin limitarse al mismo, puede ser un anillo de 3 o 4 miembros, tal como azaciclopropilo, oxaciclopropilo, azetidinilo, oxetanilo o tietanilo; o un anillo de 5 miembros, como por ejemplo tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tiolanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 1,1-dioxidotiolanilo, 1,2-oxazolidinilo, 1,3-oxazolidinilo o 1,3-tiazolidinilo; o un anillo de 6-miembros, como por ejemplo tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo o 1,2-oxazinanilo, o por ejemplo un sistema fusionado como azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ilo.

En especial, "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" significa un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros como se definió *supra* que contiene un átomo de nitrógeno del anillo o un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y si contiene un átomo de nitrógeno puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional del anillo de la serie: N, O, S. Más particularmente, "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros" significa un heterociclo saturado monocíclico con 5 o 6 átomos del anillo en total, que contiene un átomo de nitrógeno del anillo y opcionalmente otro heteroátomo del anillo de la serie: N, O. Dicho grupo heterocicloalquilo se une al resto de la molécula a través de cualquier átomo de carbono o, cuando resulta posible, a través de cualquier átomo de nitrógeno. Ambos pueden incluir sistemas de anillos bicíclicos como se mencionó anteriormente.

La expresión un "heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros parcialmente insaturado" significa un heterociclo monocíclico, insaturado, no aromático con 5, 6, 7, 8 o 9 átomos del anillo en total, que contiene uno o dos enlaces dobles y uno o dos heteroátomos del anillo idénticos o diferentes de la serie: N, O, S; es posible que dicho grupo heterocicloalquilo parcialmente insaturado esté unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de carbono, o de estar presente, un átomo de nitrógeno. El término "heterocicloalcano parcialmente insaturado", como se usa en el presente, se refiere a un compuesto que consiste en un grupo heterocicloalquilo parcialmente insaturado como se define en el

presente, y a un átomo de hidrógeno al cual dicho grupo heterocicloalquilo parcialmente insaturado está unido con su única valencia.

Dicho grupo heterocicloalcano parcialmente insaturado es, por ejemplo, 4*H*-piranilo, 2*H*-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidropiridinilo, *por ejemplo* 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, dihidropiridinilo, *por ejemplo* 1,6-dihidropiridinilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4*H*-[1,3,4]tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo o 4*H*-[1,4]tiazinilo.

El término "heterocicloalquilo condensado" significa un heterociclo saturado bicíclico con 6, 7, 8, o 9 átomos del anillo en total, o respectivamente 5, 6 o 7 átomos del anillo en total, en el cual los dos anillos comparten dos átomos adyacentes del anillo, cuyo "heterocicloalquilo condensado" contiene uno o dos heteroátomos del anillo idénticos o diferentes de la serie: N, O, S; es posible que dicho grupo heterocicloalquilo condensado esté unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de carbono, o de estar presente, un átomo de nitrógeno.

Dicho grupo heterocicloalquilo condensado es, por ejemplo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ilo, 3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-ilo, azabiciclo[3.3.0]octilo, azabiciclo[4.3.0]nonilo, diazabiciclo[4.3.0]nonilo, oxazabiciclo[4.3.0]nonilo, o tiazabiciclo[4.3.0]nonilo.

El término "heterocicloalquilo puenteado" significa un heterociclo bicíclico, saturado con 7, 8 o 9 átomos del anillo en total, o respectivamente 7 átomos del anillo en total, en el cual los dos anillos comparten dos átomos en común del anillo que no son adyacentes, cuyo "heterocicloalquilo puenteado" contiene uno o dos heteroátomos del anillo idénticos o diferentes de la serie: N, O, S; es posible que dicho grupo heterocicloalquilo puenteado esté unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de carbono, o de estar presente, un átomo de nitrógeno. Dicho grupo heterocicloalquilo puenteado es, por ejemplo, azabiciclo[2.2.1]heptilo, oxazabiciclo[2.2.1]heptilo, tiazabiciclo[2.2.1]heptilo, diazabiciclo[2.2.1]heptilo, azabiciclo[2.2.2]octilo, diazabiciclo[2.2.2]octilo, oxazabiciclo[2.2.2]octilo, tiazabiciclo[2.2.2]octilo, azabiciclo[3.2.1]octilo, diazabiciclo[3.2.1]octilo, oxazabiciclo[3.2.1]octilo, tiazabiciclo[3.2.1]octilo, azabiciclo[3.3.1]nonilo, diazabiciclo[3.3.1]nonilo, oxazabiciclo[3.3.1]nonilo, tiazabiciclo[3.3.1]nonilo, azabiciclo[4.2.1]nonilo, diazabiciclo[4.2.1]nonilo, oxazabiciclo[4.2.1]nonilo, tiazabiciclo[4.2.1]nonilo.

El término "heteroespirocicloalquilo" significa un heterociclo saturado bicíclico con 6, 7, 8, o 9 átomos del anillo en total, en el cual los dos anillos comparten un átomo de

carbono en común del anillo, cuyo "heteroespirocicloalquilo" contiene uno o dos heteroátomos del anillo idénticos o diferentes de la serie: N, O, S; es posible que dicho grupo heteroespirocicloalquilo se una al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono, excepto el átomo de carbono espiro o, si está presente, un átomo de nitrógeno. Dicho grupo heteroespirocicloalquilo es, por ejemplo, azaespiro[2.3]hexilo, azaespiro[3.3]heptilo, oxaazaespiro[3.3]heptilo, tiaazaespiro[3.3]heptilo, 2lambda⁶-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-2,2-diona, oxaespiro[3.3]heptilo, oxazaespiro[5.3]nonilo, oxazaespiro[4.3]octilo, diazaespiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[4.3]octilo, o una de las porciones homólogas adicionales tales como espiro[3.4]-, espiro[4.4]-, espiro[2.4]-, espiro[2.5]-, espiro[2.6]-, espiro[3.5]-, espiro[3.6]-, espiro[4.5]- y espiro[4.6]-.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado aromático monocíclico, bicíclico (2 anillos condensados), tricíclico (3 anillos condensados) o policíclico (dos o más anillos condensados) que tiene de 6 a 20 (*por ejemplo*, 6 a 10 átomos de carbono del anillo). Los ejemplos no restrictivos de grupos arilo incluyen fenilo o naftilo (*por ejemplo*, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.).

El término "heteroarilo" significa un anillo aromático monovalente, monocíclico o bicíclico que tiene 5, 6, 8, 9 o 10 átomos del anillo (un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros), en especial 5, 6, 9 o 10 átomos del anillo, que contiene al menos un heteroátomo del anillo y opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos del anillo adicionales de la serie: N, O y/o S, y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo o un heteroátomo al resto de la molécula. El término "heteroareno", como se usa en el presente, se refiere a un compuesto que consiste en un grupo heteroarilo como se define en el presente, y a un átomo de hidrógeno al cual dicho grupo heteroarilo está unido con su única valencia.

Dicho grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo de 5 miembros, como, por ejemplo, tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo o tetrazolilo; o un grupo heteroarilo de 6 miembros, como, por ejemplo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo; o un grupo heteroarilo tricíclico, como, por ejemplo, carbazolilo, acridinilo o fenazinilo; o un grupo heteroarilo de 9 miembros, como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo o purinilo; o un grupo heteroarilo de 10 miembros, como por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo o pteridinilo.

En general, y a menos que se indique lo contrario, los grupos heteroarilo o heteroarileno incluyen todas sus formas isoméricas posibles, *por ejemplo*: tautómeros e isómeros posicionales con respecto al punto de enlace con el resto de la molécula. Por lo tanto, para algunos ejemplos no limitativos ilustrativos, el término piridinilo incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo; o el término tienilo incluye tien-2-ilo y tien-3-ilo.

En especial el grupo heteroarilo es un grupo 2H-pirrol-1-ilo, un grupo 1H-pirrazol-4-ilo, un grupo 1H-pirrazol-5-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo, un grupo 1,2-tiazol-4-ilo, un grupo 1,3-tiazol-5-ilo, un grupo piridin-3-ilo, un grupo piridin-4-ilo y un grupo piridin 5-ilo cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo trifuorometilo, un grupo metoxi y un grupo NH_2, un grupo 1H-indol-6-ilo, un grupo 1H-indazol-6-ilo, y un grupo 1H-bencimidazol-6-ilo, cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo trifuorometilo, un grupo metoxi y un grupo NH_2.

En especial, el grupo heteroarilo es un:

grupo 2H-pirrol-1-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo ciano y un grupo metilo,

un grupo 1H-pirrazol-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo,

un grupo 1H-pirrazol-5-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo,

un grupo 1,2-tiazol-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo,

un grupo 1,3-tiazol-5-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo,

un grupo piridin-3-ilo, y un grupo piridin 5-ilo, cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo trifuorometilo, un grupo metoxi y un grupo NH_2,

un grupo 1H-indol-6-ilo, un grupo 1H-indazol-6-ilo, y un grupo a 1H-bencimidazol-6-ilo.

Más particularmente, el grupo heteroarilo es un grupo piridinilo que está opcionalmente sustituido con un grupo amino, o un grupo pirazolilo que está opcionalmente sustituido con un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo.

Aún más particularmente, el grupo heteroarilo es

un grupo 4-piridinilo que está sustituido con un grupo amino, o
un grupo 1H-pirazol-4-ilo o un grupo 1H-pirazol-1-ilo que están opcionalmente sustituidos con un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo

El término "C_1-C_6", como se usa en el presente, *por ejemplo*, en el contexto de las definiciones de "alquilo-C_1-C_6", "haloalquilo-C_1-C_6", "alcoxi-C_1-C_6" o "haloalcoxi-C_1-C_6" significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, *es decir*, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

Además, como se usa en el presente, el término "C_3-C_8", tal como se utiliza en el presente texto, *por ejemplo*, en el contexto de la definición de "cicloalquilo-C_3-C_8", significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 8, *es decir* 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, dicho intervalo comprende cada valor y subintervalo dentro de dicho intervalo.

Por ejemplo:

"C_1-C_6" comprende C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, y C_5-C_6;

"C_2-C_6" comprende C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, y C_5-C_6;

"C_3-C_{10}" comprende C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_3-C_{10}, C_3-C_9, C_3-C_8, C_3-C_7, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_{10}, C_4-C_9, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_{10}, C_5-C_9, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9 y C_9-C_{10};

"C_3-C_8" comprende C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_3-C_8, C_3-C_7, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_8, C_6-C_7 y C_7-C_8;

"C_3-C_6" comprende C_3, C_4, C_5, C_6, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, y C_5-C_6;

"C_4-C_8" comprende C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_8, C_6-C_7 y C_7-C_8;

"C_4-C_7" comprende C_4, C_5, C_6, C_7, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_7, C_5-C_6 y C_6-C_7;

"C_4-C_6" comprende C_4, C_5, C_6, C_4-C_6, C_4-C_5 y C_5-C_6;

"C_5-C_{10}" comprende C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_5-C_{10}, C_5-C_9, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9 y C_9-C_{10};

"C_6-C_{10}" comprende C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9 y C_9-C_{10}.

A menos que se indique específicamente o resulte obvio a partir del contexto, como se usa en el presente, el término "aproximadamente" en la técnica ha de entenderse como dentro de un intervalo de tolerancia normal, por ejemplo dentro de 2 desviaciones estándar de la media. "Aproximadamente" se puede entender como dentro del 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05%, o 0,01% del valor establecido. A menos que se interprete claramente a partir el contexto, todos los valores numéricos proporcionados en el presente están modificados por el término aproximadamente.

Por "agente" ha de entenderse cualquier compuesto químico de molécula pequeña, anticuerpo, molécula de ácido nucleico o polipéptido, o fragmentos de los mismos.

Por "mejorar" ha de entenderse la reducción, supresión, atenuación, disminución, detención o estabilización del desarrollo o la progresión de una enfermedad.

Por "análogo" ha de entenderse una molécula que no es idéntica, pero que tiene características análogas, funcionales o estructurales. Por ejemplo, un análogo de polipéptido conserva la actividad biológica de un polipéptido correspondiente de origen natural, mientras tiene ciertas modificaciones bioquímicas que mejoran la función del análogo en relación con un polipéptido de origen natural. Tales modificaciones bioquímicas podrían aumentar la resistencia a proteasa del análogo, la permeabilidad de la membrana o la semivida, sin alterar, por ejemplo, la unión al ligando. Un análogo puede incluir un aminoácido no natural.

En esta descripción, "comprende", "que comprende", "que contiene" y "que tiene" y similares pueden tener el significado que se les atribuye en la Ley de Patentes de EE.UU. y puede significar "incluye", "que incluye" y similares; de igual manera "que consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente" tiene el significado atribuido en la Ley de Patentes de EE.UU. y el término o expresiones son abiertos, permitiendo la presencia de más de lo que se recita siempre que características básicas o nuevas de lo que se recita no cambien por la presencia de más de lo que se cita, pero excluye modos de realización de la técnica anterior.

"Detectar" se refiere a identificar la presencia, ausencia o cantidad del analito a detectar. En modos de realización particulares, el analito es un polipéptido de PDE3A o SLFN12.

Por "enfermedad" ha de entenderse cualquier afección o enfermedad que dañe o interfiera con la función normal de una célula, tejido u órgano. Los ejemplos de

enfermedades incluyen trastorno hiperproliferativo, tipos de cáncer tales como, *por ejemplo*, adenocarcinoma, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de hígado, cáncer de pulmón y melanoma.

Por "cantidad eficaz" ha de entenderse la cantidad de un compuesto descrito en el presente requerido para mejorar los síntomas de una enfermedad con respecto a un paciente no tratado. La cantidad eficaz de compuesto o compuestos activos que se utilizan para poner en práctica la presente invención para el tratamiento terapéutico de una enfermedad varía dependiendo de la forma de administración, la edad, el peso corporal y la salud general del sujeto. En última instancia, el médico o el veterinario interviniente decidirán la cantidad y el régimen de dosificación apropiado. Dicha cantidad se denomina cantidad "eficaz". En otros modos de realización, el modulador de PDE3A es un compuesto de la fórmula (I).

Como se usa en el presente, el término “grupo saliente" significa un átomo o un grupo de átomos que se desplaza en una reacción química como especie estable que lleva consigo los electrones de unión. En particular, dicho grupo saliente se selecciona entre el grupo que comprende: haluro, en particular flúor, cloro, bromo o yodo, (metilsulfonil)oxi, [(trifluorometil)sulfonil]oxi, [(nonafluorobutil)sulfonil]oxi, (fenilsulfonil)oxi, [(4-metilfenil)sulfonil]oxi, [(4-bromofenil)sulfonil]oxi, [(4-nitrofenil)sulfonil]oxi, [(2-nitrofenil)sulfonil]oxi, [(4-isopropilfenil)sulfonil]oxi, [(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]oxi, [(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]oxi, [(4-terc-butilfenil)sulfonil]oxi y [(4-metoxifenil)sulfonil]oxi.

Por "modulador" ha de entenderse cualquier agente que se une a un polipéptido y modifica una función o actividad biológica del polipéptido. Un modulador incluye, sin limitación, agentes que reducen o eliminan una función o actividad biológica de un polipéptido (*por ejemplo*, un "inhibidor"). Por ejemplo, un modulador puede inhibir una actividad catalítica de un polipéptido. Un modulador incluye, sin limitación, agentes que aumentan o disminuyen la unión de un polipéptido a otro agente. Por ejemplo, un modulador puede fomentar la unión de un polipéptido a otro polipéptido.

A menos que se indique específicamente o resulte obvio a partir del contexto, como se usa en el presente, el término "o" ha de entenderse como inclusivo. A menos que se indique específicamente o resulte obvio a partir del contexto, como se usa en el presente, los términos "un", "una" y "el" se entienden que pueden ser en singular o plural.

En los casos en los que se utiliza en el presente la forma plural de las palabras compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se ha de considerar que significa también el singular, compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato y similar.

La expresión "compuesto estable" o "estructura estable" significa un compuesto suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y formulación en un agente terapéutico eficaz.

El término "profármacos" o “profármaco” designa compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero se convierten (por ejemplo metabólica o hidrolíticamente) en compuestos de acuerdo con la invención durante su tiempo de residencia en el cuerpo. Los derivados del compuesto 6 y las sales del mismo que se convierten en el compuesto 6 o una sal del mismo en un sistema biológico (bioprecursores o profármacos) están comprendidos en la invención. Dicho sistema biológico puede ser, por ejemplo, un organismo de mamífero, en especial un sujeto humano. El bioprecursor se convierte, por ejemplo, en un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo mediante procesos metabólicos.

La expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de la fórmula (I) incluye aquellos que derivan de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, véase S. M. Berge, *et al*. *“Pharmaceutical Salts,”* J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Como se usa en el presente, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal formada mediante la adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptable a un compuesto divulgado en el presente.

Como se usa en el presente, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es aceptable para su uso en aplicaciones farmacéuticas desde una perspectiva toxicológica y no interactúa adversamente con el ingrediente activo.

A menos que se indique específicamente o resulte obvio a partir del contexto, como se usa en el presente, si se proporciona un intervalo, significa que el límite superior e inferior siempre está incluido. Los intervalos proporcionados en el presente se consideran abreviados para todos los valores dentro del intervalo. Por ejemplo, ha de entenderse que un intervalo de 1 a 50 incluye cualquier número, combinación de números o sub-intervalo del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50.

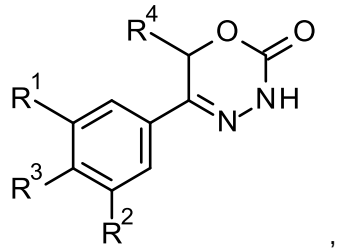
Por "referencia" ha de entenderse un estado estándar o de control.

La relación de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en el presente incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos mencionados. La relación de un modo de realización para una variable o aspecto en el presente incluye ese modo de realización como cualquier modo

de realización individual o en combinación con cualquier otro modo de realización o partes de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En un primer aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula (I)



,

fórmula (I)

donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno , un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un átomo de halógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_9, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_9, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo además comprende opcionalmente un grupo puente seleccionado de –O-, -NR^9-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -NR^9-CH_2-, y -CH_2-NR^9-;

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno,dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo oxo(=O) ;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo haloalquilo-C_1-C_3;

un grupo alcoxi-C_1-C_3;

un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

un grupo $C(O)NR^5R^6$ y

un grupo NR^5R^6,un grupo heterocicloalquilo de 5 a 9 miembros que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo $-C(O)R^5R^6$ y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 se selecciona de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_1-C_6, un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5, un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5, un grupo cicloalquilo-C_3-C_6, y un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_5;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que $R^7 = R^8$ = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6,

que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidoxi, un grupo $C(O)NR^5R^6$, y un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (= O), un grupo hidroxi y un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembrosque está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,o un grupo oxo (=O)

un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-NR^5-C_1-C_5,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3 o un enlace;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

La invención se basa adicionalmente, al menos en parte, en el descubrimiento de que los compuestos de la fórmula (I) son moduladores del complejo de PDE3A o PDE3B-SLFN12

Por consiguiente, en un modo de realización adicional, la invención proporciona además procedimientos para seleccionar un sujeto que tiene un cáncer que responde a un modulador del complejo de PDE3A o PDE3B-SLFN12, especialmente un compuesto de la fórmula (I), donde el procedimiento de selección implica detectar la coexpresión de polipéptidos o polinucleótidos de PDE3A y/o PDE3B y Schlafen 12 (SLFN12) en una célula cancerosa derivada de tales sujetos.

En un modo de realización adicional, la invención proporciona procedimientos para determinar que la expresión del polinucleótido y polipéptido de CREB3L1 o SLFN12 se reduce o no se detecta en una célula cancerosa que ha adquirido resistencia a un modulador del complejo de PDE3A y/o PDE3B-SLFN12 para evitar el tratamiento ineficaz con un compuesto de la fórmula (I).

Por consiguiente, la invención proporciona procedimientos que comprenden las etapas de

- identificar sujetos que tienen una neoplasia maligna que probablemente responda al tratamiento modulador del complejo de PDE3A y/o PDE3B-SLF12, especialmente un tratamiento con un compuesto de la fórmula (I), que se basa en el nivel de expresión de PDE3A y/o PDE3B y SLFN12 en una muestra biológica del sujeto que comprende una célula cancerosa

- administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

En modos de realización particulares, la invención proporciona procedimientos que comprenden las etapas de

- identificar sujetos que tienen una neoplasia maligna que es resistente al tratamiento modulador del complejo de PDE3A y/o PDE3B-SLF12, especialmente al tratamiento de un compuesto de la fórmula (I), basado en una pérdida o reducción en el nivel de expresión de CREB3L1 o SLFN12 relativa a una referencia y
- posteriormente excluirlos de un esquema de tratamiento previsto con un compuesto de fórmula la (I).

Formas de compuestos y sales

Es posible que los compuestos de la fórmula (I) existan en forma libre, *por ejemplo* como una base libre, o como un ácido libre, o como un zwitterión, o para existir en la forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, usada habitualmente en farmacia, o usada, por ejemplo, para aislar o purificar los compuestos de la presente invención.

Una sal, por ejemplo, se puede formar entre un anión y un sustituyente cargado positivamente (*por ejemplo*, amino) en un compuesto descrito en el presente. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato y acetato. Del mismo modo, también se puede formar una sal entre un catión y un sustituyente cargado negativamente (*por ejemplo*, carboxilato) en un compuesto descrito en el presente. Los cationes adecuados incluyen ion de sodio, ion de potasio, ion de magnesio, ion de calcio y un catión de amonio como ion tetrametilamonio. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres de alquilo-C_{1-6} de grupos de ácido carboxílico, que, tras la administración a un sujeto, pueden proporcionar compuestos activos.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que lleva un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básico, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, o "ácido mineral", tal como ácido clorhídrico, hidrobrómico , hidroiodico, sulfúrico, sulfámico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico,

tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftóico, nicotínico, pamoico, pectínico, 3-fenilpropiónico, pivalico, 2-hidroxietanosulfónico, itacónico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinodisulfónico, ácido canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanóico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico o ácido tiociánico, por ejemplo.

Otros ejemplos de sales ácidas adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque en sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la presente invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

Además, otra sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio, magnesio o estroncio, o una sal de aluminio o de zinc, o una sal de amonio derivada de amoníaco o de una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, tal como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, tris(hidroximetil)aminometano, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, 1,2-etilendiamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metil-glucamina, *N,N*-dimetil-glucamina, *N*-etil-glucamina, 1,6-hexanodiamina, glucosamina, sarcosina, serinol, 2-amino-1,3-propanodiol, 3-amino-1,2-propanodiol, 4-amino-1,2,3-butanetriol, o una sal con un ión de amonio cuaternario que tiene 1 a 20 átomos de carbono, tales como tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*-propil)amonio, tetra(*n*-butil)amonio, *N*-bencil-*N,N,N*-trimetilamonio, colina o benzalconio.

En ciertos modos de realización, las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio), metal alcalinotérreo (*por ejemplo*, magnesio), amonio y sales de N-(alquilo)$_4^+$. La presente invención también contempla la cuaternización

de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos divulgados en el presente. Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante dicha cuaternización. Las formas de sal de los compuestos de cualquiera de las fórmulas de la presente invención pueden ser sales de aminoácidos de grupos carboxilo (*por ejemplo*, sales de L-arginina, -lisina, -histidina).

Las listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17º ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977); y "*Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use A Handbook*; Wermuth, C. G. y Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8], los cuales se incluyen en el presente a modo de referencia en su totalidad.

Los expertos en la técnica reconocerán adicionalmente que las sales de adición de ácidos de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado por cualquiera de los procedimientos conocidos. Como alternativa, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de compuestos ácidos de la presente invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada por una variedad de procedimientos conocidos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales únicas, o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto precursor de la manera convencional. La forma precursora del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero de lo contrario las sales son equivalentes a la forma precursora del compuesto para los fines de la presente invención.

En el presente texto, en particular en la Sección Experimental, para la síntesis de intermedios y de ejemplos de la presente invención, cuando un compuesto se menciona como una forma de sal con la correspondiente base o ácido, la composición estequiométrica exacta de dicha forma de sal, según se obtiene mediante el procedimiento de preparación y/o purificación respectivo, en la mayoría de los casos, resulta desconocido.

A menos que se especifique lo contrario, los sufijos a nombres químicos o fórmulas estructurales relativas a sales, tales como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal sódica" o "x

HCl", "x CF_3COOH", "x Na^+", por ejemplo, significan una forma de sal, cuya estequiometría no está especificada.

Esto aplica análogamente a los casos en que se han obtenido productos intermedios de síntesis o compuestos de ejemplo o sales de los mismos, mediante los procedimientos de preparación y/o purificación descritos, como solvatos, tales como hidratos, con composición estequiométrica desconocida (si se define).

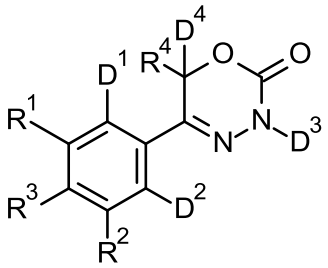
Además de las formas de sal, la presente invención proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente son aquellos compuestos que experimentan cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención mediante procedimientos químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, se pueden administrar más fácilmente que el fármaco precursor. Por ejemplo, pueden ser más biodisponibles por administración oral que el fármaco precursor. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacológicas con respecto al fármaco precursor. En la técnica se conoce una amplia variedad de derivados de profármacos, tales como los que se basan en la escisión hidrolítica o en la activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, no restrictivo, de un profármaco sería un compuesto de la presente invención que se administra como un éster (el "profármaco"), pero luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Los ejemplos adicionales incluyen derivados de peptidilo de un compuesto de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, o como un solvato, en donde los compuestos de la presente invención contienen solventes polares, en particular agua, metanol o etanol por ejemplo, como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, puede existir en una proporción estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, *por ejemplo* un hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc., son posibles solvatos o hidratos, respectivamente. La presente invención incluye todos estos hidratos o solvatos.

La presente invención también incluye diversas formas de hidrato y solvato de los compuestos.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos

compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, están destinadas a estar comprendidas dentro del alcance de la presente invención, en especial los compuestos que contienen deuterio de la fórmula (I).



fórmula (Ia)

La fórmula (Ia) muestra las posiciones D^1, D^2, D^3 y D^4 en las cuales cualquier átomo de hidrógeno puede intercambiarse por un átomo de deuterio. Adicionalmente en los residuos R^1-R^4 si estos residuos contienen un enlace heteroátomo-H o carbono-H accesible para una reacción química, tal intercambio puede ser posible. Los átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por átomos de deuterio usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para obtener un enlace heteroátomo-D o carbono-D. Cualquiera de R^1, R^2, o R^4 también puede ser deuterio en lugar de hidrógeno.

Por lo tanto, un aspecto de la invención son aquellos compuestos en donde independientemente cualquiera de R^1, R^2 o R^4 es deuterio y/o cualquiera de los átomos de hidrógeno como se muestra en la fórmula (I) se reemplaza por un átomo de deuterio y cualquiera de R^1, R^2, R^3 o R^4 porta un átomo de deuterio en una posición químicamente accesible o cualquier combinación de posiciones que se deuteran al mismo tiempo.

El término "variante isotópica" de un compuesto o un reactivo se define como un compuesto que exhibe una proporción no natural de uno o más de los isótopos que constituyen dicho compuesto. El término "variante isotópica de la fórmula general (I)" se define como un compuesto de la fórmula general (I) que exhibe una proporción no natural de uno o más de los isótopos que constituyen dicho compuesto. La expresión "proporción no natural" significa una proporción de dicho isótopo que es superior a su abundancia natural. Las abundancias naturales de isótopos que se aplican en este contexto se describen en "*Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.* Ejemplos de tales isótopos incluyen isótopos estables y radioactivos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales

como ^{2}H (deuterio), ^{3}H (tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I y ^{131}I, respectivamente.

Con respecto al tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades indicadas en el presente, la variante o variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) pueden contener deuterio ("compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I)"). Las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) en la que se incorporan uno o más isótopos radiactivos, tales como ^{3}H o ^{14}C, son útiles, *por ejemplo* en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Estos isótopos son particularmente preferidos por la facilidad de su incorporación y detectabilidad. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{18}F o ^{11}C pueden incorporarse en un compuesto de la fórmula general (I). Estas variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) son útiles para aplicaciones de imágenes *in vivo*. Los compuestos que contienen deuterio y que contienen ^{13}C de la fórmula general (I) se pueden usar en análisis de espectrometría de masas en el contexto de estudios preclínicos o clínicos.

Las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) se pueden preparar generalmente mediante procedimientos conocidos por un experto en la técnica, tales como los descritos en los esquemas y/o ejemplos de la presente invención, sustituyendo un reactivo por una variante isotópica de dicho reactivo, preferentemente por un reactivo que contiene deuterio. Según los sitios de deuteración deseados, en algunos casos se puede incorporar deuterio a partir de D_2O directamente en los compuestos o en reactivos que son útiles para sintetizar tales compuestos. El gas de deuterio es también un reactivo útil para incorporar deuterio en moléculas. La deuteración catalítica de enlaces olefínicos y enlaces acetilénicos es una ruta directa para la incorporación de deuterio. Pueden usarse catalizadores metálicos (es decir, Pd, Pt y Rh) en presencia de gas de deuterio para intercambiar directamente deuterio por hidrógeno en grupos funcionales que contienen hidrocarburos. Una variedad de reactivos deuterados y bloques de construcción sintéticos están comercialmente disponibles en empresas tales como, por ejemplo, C/D/N Isotopes, Quebec, Canadá; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, EE.UU. y CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, EE.UU.

El término "compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I)" se define como un compuesto de la fórmula general (I), en la cual uno o más átomo(s) de hidrógeno está(n) sustituidos por uno o más átomos de deuterio y en la cual la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de la fórmula general (I) es mayor que la abundancia natural de deuterio, que es aproximadamente 0,015%. Particularmente, en un compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I) la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de la fórmula general (I) es mayor que el 10%,

20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% o 80%, preferentemente mayor que el 90%, 95%, 96% o 97%, e incluso más preferentemente mayor que el 98% o 99% en dichas posiciones. Se entiende que la abundancia de deuterio en cada posición deuterada es independiente de la abundancia de deuterio en otras posiciones deuteradas.

La incorporación selectiva de uno o más átomos de deuterio en un compuesto de la fórmula general (I) puede alterar las propiedades fisicoquímicas (tales como por ejemplo la acidez [CL Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], basicidad [CL Perrin et al., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 9641], lipofilia [B. Testa et al., Int. J , Pharm, 1984, 19 (3), 271]) y/o el perfil metabólico de la molécula y puede dar lugar a cambios en la relación de compuesto precursor a metabolitos o en las cantidades de metabolitos formados. Dichos cambios pueden dar lugar a ciertas ventajas terapéuticas y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. Se han informado tasas reducidas de metabolismo y cambio metabólico, donde cambia la proporción de metabolitos (AE Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Estos cambios en la exposición al fármaco precursor y metabolitos pueden tener consecuencias importantes con respecto a la farmacodinámica, tolerabilidad y eficacia de un compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I). En algunos casos, la sustitución de deuterio reduce o elimina la formación de un metabolito no deseado o tóxico y mejora la formación de un metabolito deseado (por ejemplo Nevirapina: AM Sharma y col., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410 Efavirenz: AE Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). En otros casos, el efecto principal de la deuteración es reducir la tasa de eliminación sistémica. Como resultado, aumenta la vida media biológica del compuesto. Los beneficios clínicos potenciales incluirían la capacidad de mantener una exposición sistémica similar con niveles máximos reducidos y niveles mínimos incrementados. Esto podría generar efectos secundarios menores y una mayor eficacia, dependiendo de la relación farmacocinética/farmacodinámica del compuesto particular. ML-337 (C.J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) y Odanacatib (K. Kassahun et al., WO2012/112363) son ejemplos de este efecto de deuterio. Incluso se han informado otros casos en los que los índices reducidos de metabolismo resultan en un aumento de la exposición del fármaco sin cambiar la tasa de eliminación sistémica (*por ejemplo*, Rofecoxib: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Los fármacos deuterados que muestran este efecto pueden tener requerimientos de dosificación reducidos (*por ejemplo*, menor número de dosis o dosis menores para conseguir el efecto deseado) y/o pueden producir cargas de metabolitos más bajas.

Un compuesto de la fórmula general (I) puede tener múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo. Para optimizar los efectos anteriormente descritos sobre las

propiedades fisicoquímicas y el perfil metabólico, pueden seleccionarse compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I) que tienen un cierto patrón de uno o más intercambios de deuterio-hidrógeno. En especial, los átomos de deuterio de compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I) están unidos a un átomo de carbono y/o están ubicados en aquellas posiciones del compuesto de la fórmula general (I), que son sitios

En algunos aspectos, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser isómeros. Los "Isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren únicamente en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio. Como se usa en el presente, el término "isómero" incluye cualquiera y todos los isómeros y estereoisómeros geométricos. Por ejemplo, "isómeros" incluye isómeros cis y trans geométricos de doble enlace, también denominados isómeros E- y Z-; enantiómeros R- y S-; diastereómeros, (d)-isómeros e (l)-isómeros, mezclas racémicas de los mismos; y otras mezclas de los mismos, que están dentro del alcance de esta invención

El símbolo ----- denota un enlace que puede ser un enlace simple o doble tal como se describe en el presente. En el presente se proporcionan diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos que surgen de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o la disposición de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designan porque están en la configuración "Z" o "E" en donde los términos "Z" y "E" se usan de acuerdo con los estándares IUPAC. A menos que se indique lo contrario, las estructuras que representan dobles enlaces abarcan los isómeros "E" y "Z".

Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono alternativamente se pueden denominar "cis" o "trans", donde "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. La disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico también se puede designar como "cis" o "trans". El término "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo, y el término "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en donde los sustituyentes se disponen en ambos lados del plano, iguales y opuestos, se denominan "cis/trans".

Los compuestos de la presente invención contienen opcionalmente uno o más centros asimétricos, dependiendo de la ubicación y naturaleza de los diversos sustituyentes deseados, que son *por ejemplo* átomos de carbono que tienen cuatro sustituyentes diferentes. Es posible que uno o más átomos de carbono asimétricos estén presentes en la configuración (R) o (S), lo que puede dar lugar a mezclas racémicas en el

caso de un único centro asimétrico y en mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. El término "(±)" se utiliza para designar una mezcla racémica cuando corresponda. En ciertos casos, es posible que la asimetría esté también presente debido a la rotación restringida alrededor de un enlace dado, por ejemplo, el enlace central contiguo a dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados. Cuando un compuesto es un enantiómero, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar mediante (R) o (S). Compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) que rotan el plano de luz polarizada según la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos en el presente contienen uno o más centros asimétricos y pueden así dar origen a enantiómeros, diastereoisómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de la estereoquímica absoluta en cada átomo asimétrico, como *(R)*- o *(S)*-. Las presentes entidades químicas, composiciones farmacéuticas y procedimientos pretenden incluir todos los isómerosposibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticas y sustancialmente puras y mezclas intermedias.

Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. También, dentro del alcance de la presente invención, se incluyen isómeros, estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas separadas, puras o parcialmente purificadas de los compuestos de la presente invención. La purificación y la separación de tales materiales se puede llevar a cabo mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica que incluyen cromatografía quiral líquida a alta presión (HPLC), la formación y cristalización de sales quirales, o que se preparan mediante síntesis asimétricas.

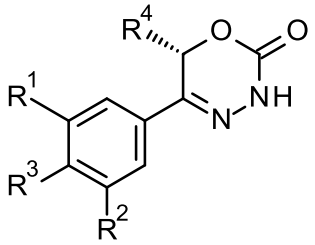
Los isómeros ópticos pueden obtenerse por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o base ópticamente activo o la formación de diastereómeros covalentes. Entre los ejemplos de ácidos apropiados se incluyen ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoiltartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse en sus diastereómeros individuales en función de sus diferencias físicas y/o químicas mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos se liberan después de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (*por ejemplo*, columnas de HPLC usando una fase quiral), con o sin derivatización convencional, elegida de forma óptima para maximizar la separación de los

enantiómeros. Las columnas de HPLC adecuadas que utilizan una fase quiral están comercialmente disponibles, tales como aquellas fabricadas por Daicel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, por ejemplo, entre muchos otros, seleccionables de forma rutinaria. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención también pueden obtenerse por síntesis quirales utilizando materiales de partida ópticamente activos.

Con el fin de distinguir diferentes tipos de isómeros entre sí, se hace referencia a la Sección E de las Normas de la IUPAC (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, *por ejemplo (R)*- o *(S)*-, en cualquier relación. Se prefiere el estereoisómero que muestra el efecto deseado. Para los compuestos de la fórmula (I) en donde R^4= metilo se descubre que los compuestos que tienen dicho grupo metilo en la configuración-S tienen un efecto farmacológico significativamente mejor.

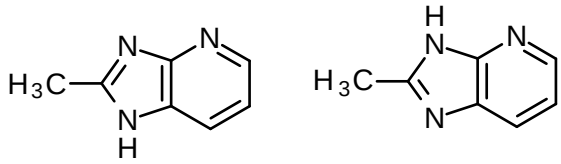
Por lo tanto, como un aspecto de la invención para la configuración del grupo alquilo en R^4, la invención preferentemente incluye aquellos compuestos en los cuales R^4=alquilo-C_1-C_3, más particularmente R^4=metilo con configuración-S como se indica en la fórmula (Ia)



fórmula (Ia)

El aislamiento de un solo estereisómero, *por ejemplo* un solo enantiómero o un solo diastereómero, de un compuesto de la presente invención se puede conseguir por cualquier procedimiento adecuado en estado de la técnica, tal como por ejemplo cromatografía, especialmente cromatografía quiral.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contiene un resto de imidazopiridina como un grupo heteroarilo, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, o un tautómero 3H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros, a saber:



1H tautómero 3H tautómero

La presente invención incluye todos los tautómeros posibles de los compuestos de la presente invención como tautómeros individuales o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier relación.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir potencialmente como N-óxidos, que se definen ya que al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención esta oxidado. La presente invención incluye todos los N-óxidos químicamente posibles.

Adicionalmente, la presente invención incluye todas las posibles formas cristalinas, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, ya sean polimorfos individuales, o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier relación.

Además, la presente invención también incluye profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. En el presente el término "profármacos" designa compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero se convierten (por ejemplo metabólica o hidrolíticamente) en compuestos de acuerdo con la invención durante su tiempo de residencia en el cuerpo.

Por lo tanto, la presente invención incluye profármacos de los compuestos de la fórmula (I).

Incluso en otro modo de realización, la presente invención incluye estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, o sales, o una mezcla de los mismos de un compuesto de la fórmula (I).

En otro modo de realización, la presente invención incluye estereoisómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, o sales, o una mezcla de los mismos de un compuesto de la fórmula (I).

En otro modo de realización, la presente invención incluye estereoisómeros, tautómeros, solvatos, o sales, o una mezcla de los mismos de un compuesto de la fórmula (I).

Incluso en otro modo de realización, la presente invención incluye estereoisómeros, tautómeros, solvatos, o sales, o una mezcla de los mismos de un compuesto de la fórmula (I).

Incluso en otro modo de realización, la presente invención incluye estereoisómeros, tautómeros, o sales, o una mezcla de los mismos de un compuesto de la fórmula (I).

Otros aspectos y modos de realización

De acuerdo con un modo de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno, y un átomo de halógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, $S(O)_2$, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo alcoxi-C_1-C_3;

un grupo $C(O)NR^5R^6$ y

un grupo NR^5R^6;un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, que comprende un heteroátomo que se selecciona de –O-, -S- y -NR^9-, que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo -$C(O)R^5R^6$ y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 se selecciona de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_6;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxi, un grupo $C(O)NR^5R^6$, y un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (=O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros , que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3 o un enlace;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un átomo de halógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_7,

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo alcoxi-C_1-C_3; y

un grupo C(O)NR^5R^6

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, que comprende un heteroátomo que se selecciona de –O-, y -NR^9-, que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo alquilo-C_1-C_3y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6,

un grupoheteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6;

y un grupo NR^7R^8, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

R^4 se selecciona de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_6;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxi, un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (=O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3 o un enlace;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un átomo de halógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquilo-C_4-C_6, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_7,

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo ciano;

un grupo hidroxiun grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que comprende un heteroátomo que se selecciona de –O-, y -NR^9-, que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo alquilo-C_1-C_3y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6,

un grupoheteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6;

y un grupo NR^7R^8, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

R^4 se selecciona de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_6;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, y un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

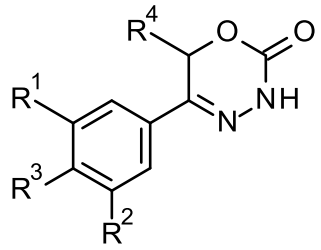
un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi, y

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3 o un enlace;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):



,

fórmula (I)

donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno,

R^3 se selecciona de un átomo de halógeno,

un grupo alquenilo-C_2-C_6,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6,

un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un

átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo hidroxi, un grupo NR^5R^6, un grupo haloalquilo-C_1-C_3 y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3,

un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_7 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3 y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR5R6;

y un grupo NR^7R^8,

R^4 se selecciona de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3,

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_1-C_6, un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5, un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5, un grupo cicloalquilo-C_3-C_6, y un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_5,

R^7 /R^8 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_6, un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5, un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5, un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-NR^5-C_1-C_5, un grupo cicloalquilo-C_3-C_6, un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_5,

o R^7 y R^8 juntos forman un anillo de 3-, 4-, 5-, 6- o 7 miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en –O-, -S- y-NR^9-,

y que está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo oxo (=O) y un grupo NR^5R^6,

y si R^7 y R^8 juntos forman un anillo de 5, 6 o 7 miembros, dicho anillo puede contener opcionalmente un grupo puente seleccionado de –O-, -NR^9-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-,-NR^9-CH_2-;

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno, y un átomo de halógeno,

R^3 se selecciona de un átomo de halógeno,

un grupo alquenilo-C_2-C_4,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6,

un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_6 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3 y un átomo de halógeno;

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6;

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 se selecciona de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_1-C_6, un grupo alquileno-C_1-C_3-alquilo-O-C_1-C_3, un grupo alquileno-C_1-C_3-alquilo-S-C_1-C_3, y un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_5,

R^7 /R^8 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_6, un grupo alquileno-C_1-C_3-alquilo-O-C_1-C_3, un grupo alquileno-C_1-C_3-alquilo-S-C_1-C_3, un grupo alquileno-C_1-C_3-alquilo-NR^5-C_1-C_3, un grupo cicloalquilo-C_3-C_6, un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_5, o R^7 y R^8 juntos forman un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que opcionalmente contiene uno dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en –O-, -S- y -NR^9-,

y que está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo oxo (=O) y un grupo NR^5R^6,

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3,
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un segundo modo de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde
R^1 se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo haloalquilo-C_1-C_3;
R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno,
R^3 se selecciona de un átomo de halógeno,
un grupo alquenilo-C_2-C_4,
un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6,
un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3;
un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_6 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con un grupo oxo (=O);
un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6;
un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6;
y un grupo NR^7R^8;
R^4 se selecciona de un átomo de hidrógeno y un grupo metilo;
R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3; y
R^7 /R^8 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalquilo-C_3-C_5, y un grupo alquilo-C_1-C_6;
o R^7 y R^8 juntos forman un anillo de 4-, 5-, o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno adicional,
y que está opcionalmente sustituido una o dos veces con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un tercer modo de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde

R^1 se selecciona de CF_3, $-CH_3$, $-OCF_3$ y un átomo de flúor,

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno

R^3 se selecciona de un átomo de halógeno,

un grupo alquenilo-C_2-C_4,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6,

un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_6 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con un grupo oxo (=O);

un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6;

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 se selecciona de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3; y

R^7 /R^8 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo-C_1-C_6;

o R^7 y R^8 juntos forman un anillo de 4-, 5-, o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno adicional,

y que está opcionalmente sustituido una o dos veces con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un cuarto modo de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde

R^1 se selecciona de CF_3, $-CH_3$, $-OCF_3$ y un átomo de flúor,

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno

R^3 se selecciona de

un átomo de halógeno,

un grupo prop-1-en-1-ilo que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo piperidin-1-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de flúor y un grupo metilo

un grupo morfolin-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo,

un grupo pirrolidin-1-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno,

un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo azitidin-1-ilo,

un grupo 3,6-dihidro-1H-piran-4-ilo,

un grupo 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo metilo,

un grupo ciclopent-1en-1-ilo,

un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo CF_3, CF_2H , un grupo metoxi, un grupo CF_3O, un grupo NH_2 y un grupo $NHCH_3$,

un grupo 2H-pirrol-1-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo ciano y un grupo metilo,

un grupo 1H-pirrazol-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo CF_3,

un grupo 1H-pirrazol-5-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

1,2-oxazol-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo,

un grupo 1,2-tiazol-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo 1,3-tiazol-5-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo piridin-3-ilo, un grupo piridin-4-ilo y un grupo piridin 5-ilo, cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo CF_3, un grupo metoxi y un grupo NH_2,

un grupo pirimidin-5-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,
un grupo 1H-indol-6-ilo,
un grupo 1H-indazol-6-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,
un grupo 1H-bencimidazol-6-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,
un grupo $NH(C_2H_5)$, un grupo $NH(C_3H_7)$, un grupo $NH(C_4H_9)$, un grupo $NCH_3(C_4H_9)$, un grupo $NH(C_5H_{11})$, un grupo NH(ciclopentilo), un grupo NCH_3(ciclopentilo);

R^4 se selecciona de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo haloalquilo-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un átomo de halógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,
y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno,dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de
un átomo de halógeno;
un grupo oxo(=O) ;
un grupo ciano;
un grupo hidroxi;
un grupo alquilo-C_1-C_3, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un

grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 se selecciona de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_6;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6,

que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, y un grupo hidoxi,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3 o un enlace;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3y un grupo haloalquilo-C_1-C_3 ;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un átomo de halógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo hidroxiun grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, y un grupo haloalquilo-C_1-C_3,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 se selecciona de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con unoo dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_5que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, y un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros , que comprende uno o dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de -O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3un grupo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros, que está

opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi, y

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3 o un enlace;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):R^1 se selecciona de CF_3 y un átomo de flúor;

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógenoy un grupo haloalquilo-C_1-C_3,

un grupoheteroarilomonocíclico sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo haloalquilo-C_1-C_3y un grupo NR^5R^6;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un grupo metilo;

R^5 /R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_3, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, y un grupo metoxi,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo ciano , un grupo metilo un grupo OCF_3, un grupo CHF_2y un grupo CF_3 ,

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno, o un átomo de flúor;

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con un sustituyente, dicho sustituyente se selecciona de un grupo 2-hidroxi, un grupo metoxi y un grupo morfolino;

un grupo alquenilo-C_2-C_6, que está opcionalmente sustituido con un grupo metoxi;

un grupo ciclohexilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_7;

un grupo heterocicloalquilo de 3-6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un átomo de flúor, un grupo –C(O)NH2, un grupo hidroxi, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo hidroximetilo, un grupo ciano y un grupo amino;

un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros parcialmente insaturado que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo;

un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo amino, un grupo hidroxi, un grupo metoxi, grupo ciano, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo y un grupo metilamino;

un grupo heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo y un grupo ciano,

un grupo heteroarilo de 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo metilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo trifluorometilo, un grupo amino y un grupo metoxi,

un grupo heteroarilo bicíclico que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo;

un grupo NR^7R^8,donde R^7R^8 se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo amino, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo ciano, un grupo hidroxi, un grupo trifluorometilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo 1-hidroxiciclobutilo, un grupo 3-hidroxiciclobutilo, un grupo metiloxetanilo, un grupo oxolanilo, un grupo oxanilo, un grupo metiloxanilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo oxopirrolidinilo, un grupo oxopiperidinilo, un grupo metil-1H-imidazolilo, un grupo 1H-pirazolilo, un grupo 1H-imidazolilo, un grupo 1-metil-1H-pirazolilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridinilo, un grupo pirimidinilo,

un grupo cicloalquilo-C_5-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde
R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo ciano , un grupo CH_3 un grupo OCF_3, un grupo CHF_2y un grupo CF_3 ,
R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno (muchos ejemplos), o un átomo de flúor;
R^3 se selecciona de
un grupo metilo, un grupo propan-2-ilo, un grupo 2-metilpropilo, un grupo 2-hidroxipropan-2-ilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 3-metoxipropilo,
un grupo $–CH_2$-(morfolin-4-il),
un grupo prop-1-en-2-ilo, un grupo 2-metilprop-1-en-1-ilo, un grupo 3,3-dimetilbut-1-en-1-ilo, un grupo 3-metoxiprop-1-en-1-ilo,
un grupo 4-hidroxiciclohexilo,
un grupo ciclopent-1-en-1-ilo, un grupo ciclohex-1-en-1-ilo, un grupo biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-ilo
un grupo oxan-3-ilo, un grupo 3,3-difluoroazetidin-1-ilo, azetidin-3-carboxamida, un grupo 2-hidroxiazetidin-1-ilo, un grupo 3-hidroxi-3-metilazetidin-1-ilo, un grupo 2-(hidroximetil)azetidin-1-ilo, un grupo 3-ciano-3-metilazetidin-1-ilo, un grupo 2,4-dimetilazetidin-1-ilo, un grupo -2lambda⁶-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-2,2-diona, un grupo 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, un grupo 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, un grupo 3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ilo, un grupo 1-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ilo, un grupo 4-fluoropiperidin-1-ilo, un grupo 4,4-fluoropiperidin-1-ilo, un grupo 4-ciano-piperidin-1-ilo, un grupo 4-fluoro-4-metilpiperidin-1-ilo, un grupo 4-etil-4-hidroxipiperidin-1-ilo, un grupo 4-hidroxipiperidin-1-ilo, un grupo 3-hidroxipiperidin-1-ilo, un grupo 3-aminocarbonilpiperidin-1-ilo, un grupo morfolin-4-ilo, un grupo 2-metilmorfolin-4-ilo, un grupo 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, un grupo 4-metilpiperazin-1-ilo,
un grupo 2,5-dihidrofuran-3-ilo, un grupo 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, un grupo 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, un grupo 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, un grupo 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,
un grupo fenilo, un grupo 2-metilfenilo, 2-etilfenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 2-aminofenilo, un grupo 2-hidroxifenilo, un grupo 2-metoxifenilo, un grupo 2,4-dimetilfenilo, un grupo 2-fluoro-4-metilfenilo, un grupo 2-fluoro-4-aminofenilo, un grupo 4-ciano-2-metilfenilo, un grupo 2-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 2,3-difluorofenilo, un grupo 2-fluoro-3-aminofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 2,6-difluorofenilo, un grupo 4-fluoro-6-metilfenilo, un grupo (2-difluorometil)fenilo, un grupo 2-cianofenilo, un grupo 2,4-

difluorofenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 3-aminofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-hidroxifenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 3-amino-4-metlifenilo, un grupo 3-amino-4-clorofenilo, un grupo 3-amino-4-fluorofenilo, un grupo 3-fluoro-4-metilfenilo, un grupo 4-amino-3-fluorofenilo, un grupo 4-fluoro-3-metilfenilo, un grupo 4-fluoro-3-hidroxifenilo, un grupo 3-hidroxi-4-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-(difluorometil)fenilo, un grupo 4-(trifluorometil)fenilo, un grupo 4-cianofenilo, un grupo 4-aminofenilo, un grupo 4-(metilamino)fenilo, un grupo 4-hidroxifenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 3,5-difluorofenilo, un grupo 2,4,5-trifluorofenilo, un grupo 2,3,4-trifluorofenilo, un grupo 3,4,5-trifluorofenilo, un grupo 3-amino-4,6-difluorofenilo,

un grupo 1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo, un grupo 1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, un grupo 3-metil-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-metil-5-ciano-1H-pirrol-2-ilo, un grupo 1-etil-1H-imidazol-4-ilo, un grupo 4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-ilo, un grupo 3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-ilo, un grupo 1,2-tiazol-4-ilo, un grupo 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, un grupo 5-(trifluorometil)tiofen-2-ilo, un grupo 5-ciano-4-metil-tiofen-2-ilo, un grupo 5-(trifluorometil)tiofen-3-ilo,

un grupo piridin-2-ilo, un grupo 5-metil-piridin-2-ilo, un grupo 5-cloro-piridin-2-ilo, un grupo 5-fluoro-piridin-2-ilo, un grupo piridin-3-ilo, un grupo 4-metilpiridin-3-ilo, un grupo 2-metilpiridin-3-ilo, un grupo 6-fluoropiridin-3-ilo, un grupo 6-metilpiridin-3-ilo, un grupo 6-(trifuorometil)piridin-3-ilo, un grupo 6-aminopiridin-3-ilo, un grupo 6-metoxipiridin-3-ilo, un grupo 5-fluoro-6-metilpiridin-3-ilo, un grupo 2-metoxi-6-metilpiridin-3-ilo, un grupo piridin-4-ilo, un grupo 2-metilpiridin-4-ilo, un grupo 2-metoxipiridin-4-ilo, un grupo 2-aminopiridin-4-ilo, un grupo 3-metilpiridin-4-ilo, un grupo pirimidin-5-ilo, un grupo 2-metilpirimidin-5-ilo,

un grupo 1-benzotiofen-2-ilo, un grupo imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, un grupo 1-metil-1H-benzimidazol-6-ilo, un grupo 1-metil-1H-indazol-6-ilo, un grupo 1H-indazol-6-ilo, un grupo 1H-indol-6-ilo, un grupo 1H-indol-5-ilo,

un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo (propan-2-il)amino, un grupo propilamino, un grupo butilamino, un grupo terc-butilamino, un grupo pentilamino, un grupo etil(metil)amino, un grupo (butil)metilamino, un grupo aminocarbonilmetilo, un grupo (2-aminoetil)amino, un grupo (2-metilpropil)amino, un grupo (3-metilbutil)amino, un grupo (2-metoxietil)amino, un grupo (2-etoxietil)amino, un grupo (3-metoxipropil)amino, un grupo (3-cianopropil)amino, un grupo (2-hidroxipropil)amino, un grupo (2-hidroxi-2-metilpropil)amino, un grupo (2-metoxipropil)amino, un grupo (2-etoxipropil)amino, un grupo

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino, un grupo (2-metoxi-2-metilpropil)amino, un grupo (2-metoxibutil)amino, un grupo (3-hidroxibutil)amino, un grupo (1-hidroxibutan-2-il)amino, un grupo (4-hidroxibutan-2-il)amino, un grupo (1-hidroxipentan-2-il)amino, un grupo (3-hidroxi-3-metilbutil)amino, un grupo (2-hidroxi-3-metoxipropil)amino, un grupo (ciclopropilmetil)amino, un grupo (1-ciclopropiletil)amino, un grupo ((1-hidroxiciclobutil)metil)amino, un grupo (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)amino, un grupo (1,3-dihidroxibutan-2-il)amino, un grupo (2,2-dimetilciclopropil)metil]amino, un grupo (diciclopropilmetil)amino, un grupo (3-hidroxiciclobutil)amino, un grupo [1-(hidroximetil)ciclobutil]metil, un grupo ciclopentilamino, un grupo (2-hidroxiciclopentil)amino, un grupo (ciclopentil)(metil)amino, un grupo (4-hidroxiciclohexil)amino, un grupo biciclo[2.2.1]heptan-2-il]amino, un grupo [(3-metiloxetan-3-il)metil]amino, un grupo (oxetan-3-il)amino, un grupo (oxolan-3-il)metil)amino, un grupo (tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino, un grupo (oxan-4-il)amino , a ((oxan-4-il)metil)amino, un grupo ((4-metiloxan-4-il)metil)amino, un grupo (3-metiloxetan-3-il)metil]amino, un grupo [(5-oxopirrolidin-2-il)metil]amino, un grupo [(6-oxopiperidin-3-il)metil]amino, un grupo [(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]amino, un grupo [2-(1H-pirazol-1-il)etil]amino, un grupo [2-(1H-imidazol-5-il)etil]amino, un grupo (3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino, un grupo [(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino, un grupo [(1H-pirazol-3-il)metil]amino, un grupo [(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]amino, un grupo [(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino, un grupo [(pirazin-2-il)metil]amino, un grupo [(piridin-3-il)metil]amino, un grupo [(pirimidin-5-il)metil]amino, un grupo [(pirimidin-2-il)metil]amino,

R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde

R^1 se selecciona de CF_3 y un átomo de flúor,

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno

R^3 se selecciona de

un átomo de halógeno,

un grupo prop-1-en-1-ilo que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo piperidin-1-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de flúor y un grupo metilo

un grupo morfolin-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo,

un grupo pirrolidin-1-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno,

un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo azitidin-1-ilo,

un grupo 3,6-dihidro-1H-piran-4-ilo,

un grupo 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo metilo,

un grupo ciclopent-1en-1-ilo,

un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo CF_3, CF_2H , un grupo metoxi, un grupo CF_3O, un grupo NH_2 y un grupo $NHCH_3$,

un grupo 2H-pirrol-1-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo ciano y un grupo metilo,

un grupo 1H-pirrazol-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo CF_3,

un grupo 1H-pirrazol-5-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

1,2-oxazol-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo,

un grupo 1,2-tiazol-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo 1,3-tiazol-5-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo piridin-3-ilo, un grupo piridin-4-ilo y un grupo piridin 5-ilo, cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo CF_3, un grupo metoxi y un grupo NH_2,

un grupo pirimidin-5-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo 1H-indol-6-ilo,

un grupo 1H-indazol-6-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo 1H-bencimidazol-6-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo $NH(C_2H_5)$, un grupo $NH(C_3H_7)$, un grupo $NH(C_4H_9)$, un grupo $NCH_3(C_4H_9)$, un grupo $NH(C_5H_{11})$, un grupo NH(ciclopentilo), un grupo NCH_3(ciclopentilo);

R^4 se selecciona de un átomo de hidrógeno y un grupo metilo;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde el compuesto se selecciona del grupo

5-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(4-fluoropiperidin-1-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3',4'-difluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(4'-fluoro-2,2'-dimetilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-metilfenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(piridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(pirimidin-5-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-6-metil-5-(3,4,5-trifluorofenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-{3,5-difluoro-4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]fenil}-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-(4-bromofenil)-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
(rac)-6-metil-5-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
2-(morfolin-4-il)-5-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)benzonitrilo,
3-cloro-2-(morfolin-4-il)-5-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)benzonitrilo,
5-{4-[2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-fluorofenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-(3,5-difluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,4'-difluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-amino-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-hidroxi-4'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{3-(trifluorometil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-fluoro-3'-hidroxi-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[5'-amino-2',4'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-amino-3'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-amino-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1H-indazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1,2-tiazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
1-metil-5-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrolo-2-carbonitrilo,
5-[2,4'-bis(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-(metilamino)-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3',4',5'-trifluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[2',5'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-fluoro-2-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3',4'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[2',3'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(butilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(etilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(propilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometoxi)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-cloro-2-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(azetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-bencimidazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(pentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-fluoro-2-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(4'-amino-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2'-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2'-cloro-2,4'-difluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(ciclopent-1-en-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2'-etil-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,4'-difluoro-3'-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-fluorofenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3'-amino-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-(difluorometil)-2-fluorobifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(piridin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',4',5'-tetrafluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',3',4'-tetrafluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',5'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

2'-fluoro-4'-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)bifenil-4-carbonitrilo,
5-(2'-amino-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3'-amino-2-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-3'-hidroxibifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-4'-hidroxibifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3',4'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(piridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',3'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3',5'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2',4'-dimetilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3'-difluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2'-difluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',6'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3'-difluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-6-metil-5-[4-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-5-(-[(3-cloro-4-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

6S)-5-(-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-(-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(4-cloro-3-metilfenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(rac)-6-metil-5-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[ciclopentil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[butil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(ciclopentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(ciclopentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona y
5-[3'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde el compuesto se selecciona del grupo
5-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(4-fluoropiperidin-1-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3',4'-difluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(4'-fluoro-2,2'-dimetilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-metilfenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(piridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(pirimidin-5-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-6-metil-5-(3,4,5-trifluorofenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-{3,5-difluoro-4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]fenil}-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(rac)-6-metil-5-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
2-(morfolin-4-il)-5-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)benzonitrilo,
3-cloro-2-(morfolin-4-il)-5-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)benzonitrilo,
5-{4-[2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-fluorofenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-(3,5-difluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,4'-difluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-amino-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-hidroxi-4'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{3-(trifluorometil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-fluoro-3'-hidroxi-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[5'-amino-2',4'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-amino-3'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-amino-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1H-indazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1,2-tiazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
1-metil-5-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrolo-2-carbonitrilo,
5-[2,4'-bis(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-(metilamino)-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3',4',5'-trifluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[2',5'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3'-amino-4'-fluoro-2-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3',4'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[2',3'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(butilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(etilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(propilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometoxi)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-cloro-2-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(azetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-bencimidazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(pentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-fluoro-2-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(4'-amino-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2'-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2'-cloro-2,4'-difluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(ciclopent-1-en-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2'-etil-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(2,4'-difluoro-3'-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-fluorofenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3'-amino-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-(difluorometil)-2-fluorobifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(piridin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',4',5'-tetrafluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',3',4'-tetrafluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',5'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
2'-fluoro-4'-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)bifenil-4-carbonitrilo,
5-(2'-amino-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3'-amino-2-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-3'-hidroxibifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-4'-hidroxibifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3',4'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(piridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',3'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3',5'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2',4'-dimetilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3'-difluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2'-difluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,2',6'-trifluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(2,3'-difluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[3-fluoro-4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-6-metil-5-[4-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-5-(-[(3-cloro-4-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

6S)-5-(-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-(-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(4-cloro-3-metilfenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(rac)-6-metil-5-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[ciclopentil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[butil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(ciclopentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(ciclopentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona y
5-[3'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde el compuesto se selecciona del grupo

5-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[3-metoxiprop-1-en-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[4'-hidroxi-2-(trifluorometil)-2',3',4',5'-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[3,3-dimetilbut-1-en-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{3-(trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)tiofen-3-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(prop-1-en-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(1-benzotiofen-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(2,5-dihidrofuran-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(ciclopent-1-en-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
3-metil-5-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]tiofeno-2-carbonitrilo,

5-{4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[4-(biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{3-(trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(5-metilpiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(5-cloropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(piridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[2'-(difluorometil)-2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(2,4'-difluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

2'-fluoro-2-metil-4'-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo,

5-[4-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(trifluorometoxi)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-6-metil-5-[4-(piridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-6-metil-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-5-[2'-fluoro-4'-metil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[2',4',5'-trifluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[2',3',4'-trifluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[2',5'-difluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
4'-[(6S)-6-metil-2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il]-2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenilo]-2-carbonitrilo,

(6S)-5-[4-(1H-indol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-5-[4'-hidroxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-5-[3'-hidroxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[3'-amino-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazina-2-ona,
(6S)-5-[2',4'-difluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[3'-fluoro-4'-metil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[2'-metoxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazina-2-ona,

(6S)-5-[3'-fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-6-metil-5-[4-(4-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-6-metil-5-[4-(3-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-6-metil-5-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-5-[4-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-5-[2'-etil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazina-2-ona,
(6S)-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4'-metoxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazina-2-ona,

(6S)-6-metil-5-[4'-metil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazina-2-ona,

(6S)-5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{3-(difluorometil)-4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-{4-[(morfolin-4-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(morfolin-4-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[2-(difluorometil)-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4'-cloro-2-(difluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[3-(difluorometil)-4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(ciclopent-1-en-1-il)-3-(difluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[3-(difluorometil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[4-{[3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(oxan-4-il)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(cis/trans)-3-hidroxiciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(rac)-2,4-dimetilazetidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(cis o trans)-2,4-dimetilazetidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[3,3,3-trifluoro-2(S)-hidroxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(trans)-4-hidroxiciclohexil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-{[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

-{4-[(3-metoxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-({[(rac)-oxolan-2-il]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-{[2(R)-2-hidroxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-{[(3R)-3-hidroxibutil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-{[(2S)-2-hidroxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(1-hidroxiciclobutil)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(3-metilbutil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(2-metoxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[etil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(terc-butilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-({[(2R)-oxolan-2-il]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-{[(pirazin-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(2S)-1-hidroxibutan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-(3-hidroxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (mezcla racémica),
(rac)-1-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-3-carboxamida,
5-{4-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(1R,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-{4-[(2-hidroxi-3-metoxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-{[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-{[(1H-pirazol-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-{[2-(1H-pirazol-1-il)etil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

1-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-4-carbonitrilo,

(rac)-5-{4-[(1-ciclopropiletil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(rac)-5-{4-[(2-etoxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

(rac)-5-{4-[(2-metoxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-(3-etoxiazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-{[(pirimidin-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(oxolan-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (mezcla racémica),
5-[4-{[(2S)-4-hidroxibutan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[4-{[(6-oxopiperidin-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(rac)-5-[4-{[(2,2-dimetilciclopropil)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-({[1-(hidroximetil)ciclobutil]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(2S)-2-(hidroximetil)azetidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
3-metil-1-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]azetidina-3-carbonitrilo,

5-[4-(3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(4-etil-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

4-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)anilino]butanonitrilo,
6-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluoro-metil)fenil]-2lambda6-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-2,2-diona,

N2-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]glicinamida,

5-{4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-({[(2S)-oxolan-2-il]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(2-etoxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[(1S,2R)-2-hidroxiciclopentil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(oxetan-3-il)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{3-(difluorometil)-4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(3-metoxipropil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(3,3-dimetilbutil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(propan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(rac)-5-{4-[oxan-3-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(trans)-5-{4-[4-hidroxiciclohexil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (isómero trans),

(cis)-5-{4-[4-hidroxiciclohexil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[(2-aminoetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona - sal con ácido clorhídrico,
5-{4-[1-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona - sal con ácido clorhídrico,

5-[4-(metilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-6-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona y
(6S)-5-[4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)-fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I): en donde el compuesto se selecciona del grupo

5-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-y)-3-fluorofenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-(3',4'-difluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(1,2-tiazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-(propilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4'-fluoro-2-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

(6S)-5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(ciclopentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(2,5-dihidrofuran-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-(5-cloropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
(6S)-5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona y
(6S)-5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(morfolin-4-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
(cis/trans)-5-[4-{[3-hidroxiciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
5-[4-{[3,3,3-trifluoro-2(S)-hidroxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(2-metoxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-{[(pirazin-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

(6S)-6-metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-(2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona y
(6S)-5-[4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I): en donde el compuesto se selecciona del grupo

5-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-y)-3-fluorofenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
5-(3',4'-difluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-(1,2-tiazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-(propilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4'-fluoro-2-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-(ciclopentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-(2,5-dihidrofuran-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-(5-cloropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-{4-[(morfolin-4-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
(cis/trans)-5-[4-{[3-hidroxiciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-{[(pirazin-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

5-[4-(2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
(6S)-5-[4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I): en donde el compuesto se selecciona del grupo

5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4-{[3,3,3-trifluoro-2(S)-hidroxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(2-metoxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona y
(6S)-6-metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I): en donde el compuesto se selecciona del grupo

5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-[4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona y

(6S)-5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I): en donde el compuesto se selecciona del grupo

(6S)-5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-{[3,3,3-trifluoro-2(S)-hidroxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(2-metoxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona y

(6S)-6-metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
en donde el compuesto se selecciona del grupo

5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-(4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

(6S)-5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-[4-{[3,3,3-trifluoro-2(S)-hidroxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

5-{4-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona y

5-{4-[(2-metoxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
en donde el compuesto se selecciona del grupo

(6S)-5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
(6S)-5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona y
(6S)-6-metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
en donde el compuesto es

(6S)-5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
en donde el compuesto es

5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
en donde el compuesto es

(6S)-5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona y

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

en donde el compuesto es

(6S)-6-metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

en donde el compuesto es

5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

en donde el compuesto es

5-(4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

en donde el compuesto es

5-[4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

en donde el compuesto es

(6S)-5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
en donde el compuesto es
5-[4-{[3,3,3-trifluoro-2(S)-hidroxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
en donde el compuesto es
5-{4-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona
y
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
en donde el compuesto es

5-{4-[(2-metoxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona,
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona los compuestos como se ejemplifica específicamente en la sección experimental o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde
R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno , un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un átomo de halógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_9, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_9, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo además comprende opcionalmente un grupo puente seleccionado de –O-, -NR^9-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -NR^9-CH_2-, y -CH_2-NR^9-;

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno,dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo oxo(=O) ;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo haloalquilo-C_1-C_3;

un grupo alcoxi-C_1-C_3;

un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

un grupo C(O)NR^5R^6 y

un grupo NR^5R^6un grupo heterocicloalquilo de 5 a 9 miembros que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo -C(O)R^5R^6 y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-

C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_1-C_6, un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5, un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5, un grupo cicloalquilo-C_3-C_6, y un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_5;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6,

que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidoxi, un grupo $C(O)NR^5R^6$, y un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (= O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembrosque está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,o un grupo oxo (=O)

un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-NR^5-C_1-C_5,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros,que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3 o un enlace;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno,

R^3 se selecciona de un átomo de halógeno,

un grupo alquenilo-C_2-C_6,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6 que,

un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo hidroxi, un grupo NR^5R^6, un grupo haloalquilo-C_1-C_3 y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3,

un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_7 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3 y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6.

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8,

R^4 es un átomo de hidrógeno,

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_1-C_6, un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5, un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5, un grupo cicloalquilo-C_3-C_6, y un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_5,

R^7 /R^8 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_6, un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5, un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5, un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-NR^5-C_1-C_5, un grupo cicloalquilo-C_3-C_6, un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_5,

o R^7 y R^8 juntos forman un anillo de 3-, 4-, 5-, 6- o 7 miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en –O-, -S- y-NR^9-,

y que está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo oxo (=O) y un grupo NR^5R^6,

y si R^7 y R^8 juntos forman un anillo de 5, 6 o 7 miembros, dicho anillo puede contener opcionalmente un grupo puente seleccionado de –O-, -NR^9-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-,-NR^9-CH_2-;

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otro modo de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

en donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno , un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un átomo de halógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, $S(O)_2$, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo alcoxi-C_1-C_3;

un grupo C(O)NR^5R^6 y

un grupo NR^5R^6;un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, que comprende un heteroátomo que se selecciona de –O-, -S- y -NR^9-, que está parcialmente

insaturado y opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo alquilo-C_1-C_3y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_6;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxi, un grupo $C(O)NR^5R^6$, y un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (=O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros , que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3 o un enlace;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otro modo de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

en donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno , un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un átomo de halógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, $S(O)_2$, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo alcoxi-C_1-C_3;

un grupo $C(O)NR^5R^6$ y

un grupo NR^5R^6;un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, que comprende un heteroátomo que se selecciona de –O-, -S- y -NR^9-, que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo alquilo-C_1-C_3y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 es un grupo alquilo-C_1-C_3;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_6;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxi, un grupo $C(O)NR^5R^6$, y un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (=O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros , que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3 o un enlace;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otro modo de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

en donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno, y un átomo de halógeno,

R^3 se selecciona de un átomo de halógeno

un grupo alquenilo-C_2-C_4,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6,

un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_6 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3 y un átomo de halógeno;

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6;

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 es un átomo de hidrógeno,

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_1-C_6, un grupo alquileno-C_1-C_3-alquilo-O-C_1-C_3, un grupo alquileno-C_1-C_3-alquilo-S-C_1-C_3, y un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_5,

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

y un grupo alquilo-C_1-C_6, un grupo alquileno-C_1-C_3-alquilo-O-C_1-C_3, un grupo alquileno-C_1-C_3-alquilo-S-C_1-C_3, un grupo alquileno-C_1-C_3-alquilo-NR^5-C_1-C_3, un grupo cicloalquilo-C_3-C_6, un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_5,

o R^7 y R^8 juntos forman un anillo de 3-, 4-, 5-, 6- o 7 miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en –O-, -S- y-NR^9-,

y que está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo oxo (=O) y un grupo NR^5R^6,

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otro modo de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde

R^1 se selecciona de CF_3, -CH_3, -OCF_3 y un átomo de flúor,

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno

R^3 se selecciona de un átomo de halógeno,

un grupo alquenilo-C_2-C_4,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6,

un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_6 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con un grupo oxo (=O);

un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6;

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 es un átomo de hidrógeno,

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3; y

R^7 /R^8 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo-C_1-C_6;

o R^7 y R^8 juntos forman un anillo de 4-, 5-, o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno adicional,

y que está opcionalmente sustituido una o dos veces con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde

R^1 se selecciona de CF_3, $-CH_3$, $-OCF_3$ y un átomo de flúor,

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno

R^3 se selecciona de

un átomo de halógeno,

un grupo prop-1-en-1-ilo que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo piperidin-1-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de flúor y un grupo metilo

un grupo morfolin-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo,

un grupo pirrolidin-1-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno,

un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo azitidin-1-ilo,

un grupo 3,6-dihidro-1H-piran-4-ilo,

un grupo 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo metilo,

un grupo ciclopent-1en-1-ilo,

un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo CF_3, CF_2H , un grupo metoxi, un grupo CF_3O, un grupo NH_2 y un grupo $NHCH_3$,

un grupo 2H-pirrol-1-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo ciano y un grupo metilo,

un grupo 1H-pirrazol-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo CF_3,

un grupo 1H-pirrazol-5-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

1,2-oxazol-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo,

un grupo 1,2-tiazol-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,
un grupo 1,3-tiazol-5-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,
un grupo piridin-3-ilo, un grupo piridin-4-ilo y un grupo piridin 5-ilo, cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo CF_3, un grupo metoxi y un grupo NH_2,
un grupo pirimidin-5-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,
un grupo 1H-indol-6-ilo,
un grupo 1H-indazol-6-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,
un grupo 1H-bencimidazol-6-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,
un grupo $NH(C_2H_5)$, un grupo $NH(C_3H_7)$, un grupo $NH(C_4H_9)$, un grupo $NCH_3(C_4H_9)$, un grupo $NH(C_5H_{11})$, un grupo NH(ciclopentilo), un grupo NCH_3(ciclopentilo);

R^4 es un átomo de hidrógeno,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde

R^1 se selecciona de CF_3, $-CH_3$, $-OCF_3$ y un átomo de flúor,

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno

R^3 se selecciona de

un grupo prop-1-en-1-ilo que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,
un grupo piperidin-1-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de flúor y un grupo metilo
un grupo morfolin-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo,
un grupo pirrolidin-1-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno,
un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,
un grupo azitidin-1-ilo,
un grupo 3,6-dihidro-1H-piran-4-ilo,
un grupo 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo metilo,
un grupo ciclopent-1en-1-ilo,
un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de

halógeno, un grupo hidroxi, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo CF_3, CF_2H , un grupo metoxi, un grupo CF_3O, un grupo NH_2 y un grupo $NHCH_3$,

un grupo 2H-pirrol-1-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo ciano y un grupo metilo,

un grupo 1H-pirrazol-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo CF_3,

un grupo 1H-pirrazol-5-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

1,2-oxazol-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo,

un grupo 1,2-tiazol-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo 1,3-tiazol-5-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo piridin-3-ilo, un grupo piridin-4-ilo y un grupo piridin 5-ilo, cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo CF_3, un grupo metoxi y un grupo NH_2,

un grupo pirimidin-5-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo 1H-indol-6-ilo,

un grupo 1H-indazol-6-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo 1H-bencimidazol-6-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo $NH(C_2H_5)$, un grupo $NH(C_3H_7)$, un grupo $NH(C_4H_9)$, un grupo $NCH_3(C_4H_9)$, un grupo $NH(C_5H_{11})$, un grupo NH(ciclopentilo), un grupo NCH_3(ciclopentilo);

R^4 es un átomo de hidrógeno,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otro modo de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un átomo de halógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_7,

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo alcoxi-C_1-C_3; y

un grupo C(O)NR^5R^6

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, que comprende un heteroátomo que se selecciona de –O-, y -NR^9-, que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo alquilo-C_1-C_3y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_6;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxi, un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan

independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (=O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros , que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3 o un enlace;

en donde o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otro modo de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un átomo de halógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_7,

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo alcoxi-C_1-C_3; y

un grupo $C(O)NR^5R^6$

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, que comprende un heteroátomo que se selecciona de –O-, y $-NR^9-$, que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo alquilo-C_1-C_3y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 es un grupo alquilo-C_1-C_3;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_6;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxi, un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (=O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros , que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O- y $-NR^9-$, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3 o un enlace;

en donde o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde

R^1 se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo haloalquilo-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno,

R^3 se selecciona de un átomo de halógeno,

un grupo alquenilo-C_2-C_4,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6,

un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_6 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con un grupo oxo (=O);

un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6;

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 es un átomo de hidrógeno,

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3; y

R^7 /R^8 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalquilo-C_3-C_5, y un grupo alquilo-C_1-C_6;

o R^7 y R^8 juntos forman un anillo de 4-, 5-, o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno adicional,

y que está opcionalmente sustituido una o dos veces con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un átomo de halógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquilo-C_4-C_6, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_7,

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo ciano;

un grupo hidroxiun grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que comprende un heteroátomo que se selecciona de –O-, y -NR^9-, que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo alquilo-C_1-C_3y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_6;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, y un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros , que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi, y

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3 o un enlace;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un átomo de halógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquilo-C_4-C_6, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_7,

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo ciano;

un grupo hidroxiun grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que comprende un heteroátomo que se selecciona de –O-, y -NR^9-, que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo alquilo-C_1-C_3y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 es un grupo alquilo-C_1-C_3;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_6;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, y un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros , que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi, y

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3 o un enlace;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):en donde

R^1 se selecciona de CF_3 y un átomo de flúor,

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno

R^3 se selecciona de

un átomo de halógeno,

un grupo prop-1-en-1-ilo que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo piperidin-1-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de flúor y un grupo metilo

un grupo morfolin-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo,

un grupo pirrolidin-1-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno,

un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo azitidin-1-ilo,

un grupo 3,6-dihidro-1H-piran-4-ilo,

un grupo 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo metilo,

un grupo ciclopent-1en-1-ilo,

un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de

halógeno, un grupo hidroxi, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo CF_3, CF_2H , un grupo metoxi, un grupo CF_3O, un grupo NH_2 y un grupo $NHCH_3$,

un grupo 2H-pirrol-1-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo ciano y un grupo metilo,

un grupo 1H-pirrazol-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo CF_3,

un grupo 1H-pirrazol-5-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

1,2-oxazol-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo,

un grupo 1,2-tiazol-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo 1,3-tiazol-5-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo piridin-3-ilo, un grupo piridin-4-ilo y un grupo piridin 5-ilo, cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo CF_3, un grupo metoxi y un grupo NH_2,

un grupo pirimidin-5-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo 1H-indol-6-ilo,

un grupo 1H-indazol-6-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo 1H-bencimidazol-6-ilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metilo,

un grupo $NH(C_2H_5)$, un grupo $NH(C_3H_7)$, un grupo $NH(C_4H_9)$, un grupo $NCH_3(C_4H_9)$, un grupo $NH(C_5H_{11})$, un grupo NH(ciclopentilo), un grupo NCH_3(ciclopentilo);

R^4 es un átomo de hidrógeno,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo haloalquilo-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un átomo de halógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno,dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo oxo(=O) ;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_6;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6,

que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, y un grupo hidoxi,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros,que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3 o un enlace;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo haloalquilo-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un átomo de halógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno,dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo oxo(=O) ;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 es un grupo alquilo-C_1-C_3;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_6;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6,

que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, y un grupo hidoxi,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3 o un enlace;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo haloalquilo-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un átomo de halógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo hidroxiun grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, y un grupo haloalquilo-C_1-C_3,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con unoo dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_5que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan

independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, y un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros , que comprende uno o dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de -O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3un grupo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros,que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi, y

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3 o un enlace;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

donde

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo haloalquilo-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un átomo de halógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo hidroxiun grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, y un grupo haloalquilo-C_1-C_3,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 es un grupo alquilo-C_1-C_3;

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con unoo dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_5que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, y un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de -O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3un grupo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi, y

R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_1-C_3 o un enlace;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

donde

R^1 se selecciona de CF_3 y un átomo de flúor;

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógenoy un grupo haloalquilo-C_1-C_3,

un grupoheteroarilomonocíclico sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo haloalquilo-C_1-C_3y un grupo NR^5R^6;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 /R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que $R^7 = R^8$ = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_3, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, y un grupo metoxi,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

donde

R^1 se selecciona de CF_3 y un átomo de flúor;

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógenoy un grupo haloalquilo-C_1-C_3,

un grupoheteroarilomonocíclico sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo haloalquilo-C_1-C_3y un grupo NR^5R^6;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 es un grupo alquilo-C_1-C_3;

R^5 /R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que $R^7 = R^8$ = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_3, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, y un grupo metoxi,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

donde

R^1 se selecciona de CF_3 y un átomo de flúor;

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógenoy un grupo haloalquilo-C_1-C_3,

un grupoheteroarilomonocíclico sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo haloalquilo-C_1-C_3y un grupo NR^5R^6;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 es un grupo metilo;

R^5 /R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_3, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, y un grupo metoxi,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):

donde

R^1 se selecciona de CF_3 y un átomo de flúor;

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 se selecciona de

un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógenoy un grupo haloalquilo-C_1-C_3,

un grupoheteroarilomonocíclico sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo haloalquilo-C_1-C_3y un grupo NR^5R^6;

y un grupo NR^7R^8;

R^4 es un grupo metilo que tiene una configuración-S;

R^5 /R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_3, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, y un grupo metoxi,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3un átomo de flúor un grupo OCF_3o un grupo CH_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno,
R^3 se selecciona de
un grupo alquilo-C_1-C_4,
un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dichos sustituyentes se seleccionan de un átomo de halógeno,
un grupo heterocicloalquilo de 4-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dichos sustituyentes se seleccionan de un átomo de halógeno, un grupo metilo o un grupo hidroxi,
un grupo heterocicloalquilo de 5 miembros que está parcialmente insaturado,
un grupo heteroariloque está opcionalmente sustituido con un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo NH_2, un grupo metilo, un átomo de cloro, un grupo haloalquilo-C_1-C_3 , y
un grupo NR^7R^8 (,
R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de
un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,
un grupo cicloalquilo-C_4-C_5o un grupo alquilo-C_1-C_4que está opcionalmente sustituido una o más veces con sustituyentes y dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de
un átomo de halógeno, un grupo hidoxi, un grupo heterocicloalquiloo un grupo heteroarilo y
R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3un átomo de flúor un grupo OCF_3o un grupo CH_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno,
R^3 se selecciona de
un grupo alquilo-C_1-C_4,

un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dichos sustituyentes se seleccionan de un átomo de flúor o un átomo de cloro,
un grupo heterocicloalquilo de 4-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dichos sustituyentes se seleccionan de un átomo de flúor, un grupo metilo o un grupo hidroxi,
un grupo heterocicloalquilo de 5 miembros que está parcialmente insaturado,
un grupo heteroariloque está opcionalmente sustituido con un grupo NH_2, un grupo metilo, un átomo de cloro, un grupo trifluorometilo y un grupo difluorometilo,
un grupo NR^7R^8 (,
R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de
un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,
un grupo cicloalquilo-C_4-C_5o un grupo alquilo-C_1-C_4que está opcionalmente sustituido una o más veces con sustituyentes y dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de
un átomo de flúor, un grupo hidoxi, un grupo heterocicloalquiloo un grupo heteroarilo y
R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3o un grupo CH_3 ,
R^2 es un átomo de hidrógeno,
R^3 se selecciona de un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo heteroariloque está opcionalmente sustituido con un grupo haloalquilo-C_1-C_3 o un grupo NR^7R^8,
R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de
un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,
o un grupo alquilo-C_1-C_4que está opcionalmente sustituido una o más veces con sustituyentes y dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de
un átomo de halógeno, un grupo hidoxi o un grupo alcoxi-C_1-C_3 y
R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3o un grupo CH_3 ,
R^2 es un átomo de hidrógeno,
R^3 se selecciona de un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con un átomo de flúor o un átomo de cloro, un grupo piridilo o un grupo pirazoliloque está opcionalmente sustituido con un grupo CHF_2 o un grupo CF_3 o un grupo NR^7R^8,
R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de
un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido, o un grupo alquilo-C_2-C_4que está opcionalmente sustituido una o más veces con sustituyentes y dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de
un átomo de flúor, un grupo hidoxi o un grupo metoxi y
R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno
R^3 se selecciona de un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con un grupo haloalquilo-C_1-C_3 y
R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno
R^3 se selecciona de un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con un grupo CHF_2 o un grupo CF_3 y
R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno
R^3 se selecciona de un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con un grupo haloalquilo-C_1-C_3 y
R^4 es un átomo de hidrógeno,
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno
R^3 se selecciona de un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con un grupo haloalquilo-C_1-C_3 y
R^4 es un grupo metilo
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno
R^3 se selecciona de un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo haloalquilo-C_1-C_3 y
R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno
R^3 se selecciona de un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo heteroarilo de 6 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo haloalquilo-C_1-C_3 y
R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno
R^3 se selecciona de
un grupo fenilo que está sustituido con un átomo de flúor o un átomo de cloro,
un grupo pirazolilo que está sustituido con un grupo CHF_2 o un grupo CF_3 y
un grupo de piridina que está sustituido con un grupo NH_2 o un grupo $NHCH_3$.
R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno
R^3 se selecciona de
un grupo fenilo que está sustituido con un átomo de flúor,
un grupo pirazolilo que está sustituido con un grupo CHF_2 o un grupo CF_3 y
un grupo de piridina que está sustituido con un grupo NH_2 o un grupo $NHCH_3$.
R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno
R^3 se selecciona de
un grupo fenilo que está sustituido con un átomo de flúor o un átomo de cloro,
un grupo pirazolilo que está sustituido con un grupo CHF_2 o un grupo CF_3 y
un grupo de piridina que está sustituido con un grupo NH_2 o un grupo $NHCH_3$.
R^4 es un átomo de hidrógeno,
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno
R^3 se selecciona de
un grupo fenilo que está sustituido con un átomo de flúor;
un grupo pirazolilo que está sustituido con un grupo CHF_2 o un grupo CF_3 y
un grupo de piridina que está sustituido con un grupo NH_2 o un grupo $NHCH_3$;
R^4 es un átomo de hidrógeno;
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno
R^3 se selecciona de
un grupo fenilo que está sustituido con un átomo de flúor o un átomo de cloro,
un grupo pirazolilo que está sustituido con un grupo CHF_2 o un grupo CF_3 y

un grupo de piridina que está sustituido con un grupo NH_2 o un grupo $NHCH_3$.
R^4 es un grupo metilo,
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno
R^3 se selecciona de
un grupo fenilo que está sustituido con un átomo de flúor,
un grupo pirazolilo que está sustituido con un grupo CHF_2 o un grupo CF_3 y
un grupo de piridina que está sustituido con un grupo NH_2 o un grupo $NHCH_3$.
R^4 es un grupo metilo,
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno
R^3 se selecciona de un grupo fenilo que está sustituido con un átomo de flúor o un grupo 1H-pirazol-4-ilo o un grupo 1H-pirazol-1-ilo que se sustituyen con un grupo CHF_2 o un grupo CF_3 y
R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno

R^3 se selecciona de un grupo fenilo que está sustituido con un átomo de flúor o un grupo 1H-pirazol-4-ilo o un grupo 1H-pirazol-1-ilo que se sustituyen con un grupo CHF_2 o un grupo CF_3 y
R^4 es un átomo de hidrógeno,
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno
R^3 se selecciona de un grupo fenilo que está sustituido con un átomo de flúor o un grupo 1H-pirazol-4-ilo o un grupo 1H-pirazol-1-ilo que se sustituyen con un grupo CHF_2 o un grupo CF_3 y
R^4 es un grupo metilo,
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno
R^3 se selecciona de un grupo fenilo que está sustituido con un átomo de flúor o un grupo 1H-pirazol-4-ilo que se sustituye con un grupo CHF_2 o un grupo 1H-pirazol-1-ilo que se sustituye con un grupo CF_3 y
R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3,

R^2 es un átomo de hidrógeno
R^3 se selecciona de un grupo fenilo que está sustituido con un átomo de flúor o un grupo 1H-pirazol-4-ilo que se sustituye con un grupo CHF_2 o un grupo 1H-pirazol-1-ilo que se sustituye con un grupo CF_3 y
R^4 es un átomo de hidrógeno
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I):
donde
R^1 es un grupo CF_3,
R^2 es un átomo de hidrógeno
R^3 se selecciona de un grupo fenilo que está sustituido con un átomo de flúor o un grupo 1H-pirazol-4-ilo que se sustituye con un grupo CHF_2 o un grupo 1H-pirazol-1-ilo que se sustituye con un grupo CF_3 y
R^4 es un grupo metilo
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Otros modos de realización de la presente invención:

En un modo de realización adicional del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, o un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, o un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo o un grupo trifluorometoxi y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En un modo de realización adicional del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^1 es un átomo de hidrógeno y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En un modo de realización adicional del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^1 es un átomo de halógeno y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En un modo de realización adicional del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^1 es un grupo haloalquilo-C_1-C_3 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En un modo de realización adicional del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^1 es un grupo CHF_2 o un grupo CF_3 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En un modo de realización adicional del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^1 es un átomo de flúor o un grupo trifluorometilo y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En un modo de realización adicional del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^1 es un átomo de flúor y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En un modo de realización adicional del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^1 es un grupo trifluorometilo y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En otros modos de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado de los mismos, si R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de halógeno (*por ejemplo*, F y/o Cl) y R^4 es metilo entonces R^3 no es morfolinilo.

En otros modos de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado de los mismos, si R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de halógeno (*por ejemplo*, F y/o Cl) o un grupo haloalquilo-C_1-C_3 y R^4 es metilo entonces R^3 no es morfolinilo.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En un modo de realización adicional del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^1 es un átomo de flúor o un grupo trifluorometilo y R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En un modo de realización adicional del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^1 es grupo trifluorometilo y R^2 es un átomo de hidrógeno y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En un modo de realización adicional del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^1 es un átomo de flúor y R^2 es un átomo de hidrógeno y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En un modo de realización adicional del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^2 es un átomo de hidrógeno y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_9, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_9, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo además comprende opcionalmente un grupo puente seleccionado de –O-, -NR^9-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -NR^9-CH_2-, y -CH_2-NR^9-;

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno,dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo oxo(=O) ;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo haloalquilo-C_1-C_3;

un grupo alcoxi-C_1-C_3;

un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

un grupo C(O)NR^5R^6 y

un grupo NR^5R^6un grupo heterocicloalquilo de 5 a 9 miembros que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo -C(O)R^5R^6 y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo; y

un grupo NR^7R^8; y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_9, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_9, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, y $-NR^9-$,

y dicho grupo heterocicloalquilo además comprende opcionalmente un grupo puente seleccionado de –O-, $-NR^9-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-NR^9-CH_2-$, y $-CH_2-NR^9-$;

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno,dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo oxo(=O) ;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo haloalquilo-C_1-C_3;

un grupo alcoxi-C_1-C_3;

un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

un grupo $C(O)NR^5R^6$ y

un grupo NR^5R^6un grupo heterocicloalquilo de 5 a 9 miembros que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo $-C(O)R^5R^6$ y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridinilo; y

un grupo NR^7R^8; y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_9, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_9, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, y $-NR^9$-,

y dicho grupo heterocicloalquilo además comprende opcionalmente un grupo puente seleccionado de –O-, $-NR^9$-, $-CH_2$-, $-CH_2-CH_2$-, $-O-CH_2$-, $-CH_2-O$-, $-NR^9-CH_2$-, y $-CH_2-NR^9$-;

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno,dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;
un grupo oxo(=O) ;
un grupo ciano;
un grupo hidroxi;
un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;
un grupo haloalquilo-C_1-C_3;
un grupo alcoxi-C_1-C_3;
un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;
un grupo $C(O)NR^5R^6$ y
un grupo NR^5R^6un grupo heterocicloalquilo de 5 a 9 miembros que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo -$C(O)R^5R^6$ y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-2-ilo, un grupo piridin-3-ilo y un grupo piridin-4-ilo; y

un grupo NR^7R^8; y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

si cualquier R^3 es un constituyente de heterocicloalquilo, dicho constituyente está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de
un átomo de flúor;
un grupo oxo(=O) ;

un grupo ciano;
un grupo hidroxi;
un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;
un grupo haloalquilo-C_1-C_3;
un grupo alcoxi-C_1-C_3;
un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;
un grupo $C(O)NR^5R^6$ y
un grupo NR^5R^6 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

si cualquier R^3 es un constituyente de heterocicloalquilo, dicho constituyente está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de
un átomo de flúor;
un grupo ciano;
un grupo hidroxi;
un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;
un grupo alcoxi-C_1-C_3;
un grupo $C(O)NR^5R^6$ y
un grupo NR^5R^6;y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

si cualquier R^3 es un constituyente de heterocicloalquilo, dicho constituyente está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de
un átomo de flúor;
un grupo ciano;
un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo alcoxi-C_1-C_3; y

un grupo $C(O)NR^5R^6$

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

si cualquier R^3 es un constituyente de heterocicloalquilo, dicho constituyente está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de flúor;

un grupo ciano;

un grupo hidroxiun grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

si cualquier R^3 es un constituyente de heterocicloalquilo, dicho constituyente está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de flúor;

un grupo oxo(=O) ;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

si cualquier R^3 es un constituyente de heterocicloalquilo, dicho constituyente está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de flúor;

un grupo hidroxiun grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, $S(O)_2$, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo alcoxi-C_1-C_3;

un grupo C(O)NR^5R^6 y

un grupo NR^5R^6;un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, que comprende un heteroátomo que se selecciona de –O-, -S- y -NR^9-, que está parcialmente

insaturado y opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo -C(O)R^5R^6 y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo; y

un grupo NR^7R^8; y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_7,

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo alcoxi-C_1-C_3; y

un grupo C(O)NR^5R^6

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, que comprende un heteroátomo que se selecciona de –O-, y -NR^9-, que está parcialmente insaturado y opcionalmente

sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo alquilo-C_1-C_3y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo; y

un grupo NR^7R^8; y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_7,

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo alcoxi-C_1-C_3; y

un grupo $C(O)NR^5R^6$

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, que comprende un heteroátomo que se selecciona de –O-, y -NR^9-, que está parcialmente insaturado y opcionalmente

sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo alquilo-C_1-C_3y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo; y

un grupo NR^7R^8; y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo ciano;

un grupo hidroxiun grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que comprende un heteroátomo que se selecciona de –O-, y -NR^9-, que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo alquilo-C_1-C_3y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la

condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y $-NR^9-$,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo ciano;

un grupo hidroxiun grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que comprende un heteroátomo que se selecciona de –O-, y $-NR^9-$, que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo alquilo-C_1-C_3y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,
y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno,dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de
un átomo de halógeno;
un grupo oxo(=O) ;
un grupo ciano;
un grupo hidroxi;
un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo; y

un grupo NR^7R^8;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-, y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno,dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo oxo(=O) ;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo; y

un grupo NR^7R^8;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi ,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,
y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno,dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de
un átomo de halógeno;
un grupo oxo(=O) ;
un grupo ciano;
un grupo hidroxi;
un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo; y

un grupo NR^7R^8;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 se selecciona de

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo hidroxiun grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, y un grupo haloalquilo-C_1-C_3,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 se selecciona de

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo hidroxiun grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, y un grupo haloalquilo-C_1-C_3,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 se selecciona de

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmentesustituido con uno,o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo hidroxiun grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo fenilo, que está sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, y un grupo haloalquilo-C_1-C_3,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual: de

R^3 se selecciona de

un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógenoy un grupo haloalquilo-C_1-C_3,

un grupoheteroarilomonocíclico sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo haloalquilo-C_1-C_3y un grupo NR^5R^6;

y un grupo NR^7R^8;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual: de

R^3 se selecciona de

un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógenoy un grupo haloalquilo-C_1-C_3,

un grupoheteroarilomonocíclico sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo haloalquilo-C_1-C_3y un grupo NR^5R^6;

y un grupo NR^7R^8;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual R^3 es

R^3 se selecciona de

un grupo metilo, un grupo propan-2-ilo, un grupo 2-metilpropilo, un grupo 2-hidroxipropan-2-ilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 3-metoxipropilo,

un grupo –CH_2-(morfolin-4-il),

un grupo prop-1-en-2-ilo, un grupo 2-metilprop-1-en-1-ilo, un grupo 3,3-dimetilbut-1-en-1-ilo, un grupo 3-metoxiprop-1-en-1-ilo,

un grupo 4-hidroxiciclohexilo,

un grupo ciclopent-1-en-1-ilo, un grupo ciclohex-1-en-1-ilo, un grupo biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-ilo

un grupo oxan-3-ilo, un grupo 3,3-difluoroazetidin-1-ilo, azetidin-3-carboxamida, un grupo 2-hidroxiazetidin-1-ilo, un grupo 3-hidroxi-3-metilazetidin-1-ilo, un grupo 2-(hidroximetil)azetidin-1-ilo, un grupo 3-ciano-3-metilazetidin-1-ilo, un grupo 2,4-dimetilazetidin-1-ilo, un grupo -2lambda⁶-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-2,2-diona, un grupo 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, un grupo 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, un grupo 3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ilo, un grupo 1-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ilo, un grupo 4-fluoropiperidin-1-ilo, un grupo 4,4-fluoropiperidin-1-ilo, un grupo 4-ciano-piperidin-1-ilo, un grupo 4-fluoro-4-metilpiperidin-1-ilo, un grupo 4-etil-4-hidroxipiperidin-1-ilo, un grupo 4-hidroxipiperidin-1-ilo, un grupo 3-hidroxipiperidin-1-ilo, un grupo 3-aminocarbonilpiperidin-1-ilo, un grupo morfolin-4-ilo, un grupo 2-metilmorfolin-4-ilo, un grupo 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, un grupo 4-metilpiperazin-1-ilo,

un grupo 2,5-dihidrofuran-3-ilo, un grupo 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, un grupo 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, un grupo 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, un grupo 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,

un grupo fenilo, un grupo 2-metilfenilo, 2-etilfenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 2-aminofenilo, un grupo 2-hidroxifenilo, un grupo 2-metoxifenilo, un grupo 2,4-dimetilfenilo, un grupo 2-fluoro-4-metilfenilo, un grupo 2-fluoro-4-aminofenilo, un grupo 4-ciano-2-metilfenilo, un grupo 2-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 2,3-difluorofenilo, un grupo 2-fluoro-3-aminofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 2,6-difluorofenilo, un grupo 4-fluoro-6-metilfenilo, un grupo (2-difluorometil)fenilo, un grupo 2-cianofenilo, un grupo 2,4-difluorofenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 3-aminofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-hidroxifenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 3-amino-4-metlifenilo, un grupo 3-amino-4-clorofenilo, un grupo 3-amino-4-fluorofenilo, un grupo 3-fluoro-4-metilfenilo, un grupo 4-amino-3-fluorofenilo, un grupo 4-fluoro-3-metilfenilo, un grupo 4-fluoro-3-hidroxifenilo, un grupo 3-hidroxi-4-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-(difluorometil)fenilo, un grupo 4-(trifluorometil)fenilo, un grupo 4-cianofenilo, un grupo 4-aminofenilo, un grupo 4-(metilamino)fenilo, un grupo 4-hidroxifenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 3,5-difluorofenilo, un grupo 2,4,5-trifluorofenilo, un grupo 2,3,4-trifluorofenilo, un grupo 3,4,5-trifluorofenilo, un grupo 3-amino-4,6-difluorofenilo,

un grupo 1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo, un grupo 1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, un grupo 3-metil-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-metil-5-ciano-1H-pirrol-2-ilo, un grupo 1-etil-1H-imidazol-4-ilo, un grupo 4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-ilo, un grupo 3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-ilo, un grupo 1,2-tiazol-4-ilo, un grupo 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, un grupo 5-(trifluorometil)tiofen-2-ilo, un grupo 5-ciano-4-metil-tiofen-2-ilo, un grupo 5-(trifluorometil)tiofen-3-ilo,

un grupo piridin-2-ilo, un grupo 5-metil-piridin-2-ilo, un grupo 5-cloro-piridin-2-ilo, un grupo 5-fluoro-piridin-2-ilo, un grupo piridin-3-ilo, un grupo 4-metilpiridin-3-ilo, un grupo 2-metilpiridin-3-ilo, un grupo 6-fluoropiridin-3-ilo, un grupo 6-metilpiridin-3-ilo, un grupo 6-(trifuorometil)piridin-3-ilo, un grupo 6-aminopiridin-3-ilo, un grupo 6-metoxipiridin-3-ilo, un grupo 5-fluoro-6-metilpiridin-3-ilo, un grupo 2-metoxi-6-metilpiridin-3-ilo, un grupo piridin-4-ilo, un grupo 2-metilpiridin-4-ilo, un grupo 2-metoxipiridin-4-ilo, un grupo 2-aminopiridin-4-ilo, un grupo 3-metilpiridin-4-ilo, un grupo pirimidin-5-ilo, un grupo 2-metilpirimidin-5-ilo,

un grupo 1-benzotiofen-2-ilo, un grupo imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, un grupo 1-metil-1H-benzimidazol-6-ilo, un grupo 1-metil-1H-indazol-6-ilo, un grupo 1H-indazol-6-ilo, un grupo 1H-indol-6-ilo, un grupo 1H-indol-5-ilo,

un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo (propan-2-il)amino, un grupo propilamino, un grupo butilamino, un grupo terc-butilamino, un grupo pentilamino, un grupo etil(metil)amino, un grupo (butil)metilamino, un grupo aminocarbonilmetilo, un grupo (2-aminoetil)amino, un grupo (2-metilpropil)amino, un grupo (3-metilbutil)amino, un grupo (2-metoxietil)amino, un grupo (2-etoxietil)amino, un grupo (3-metoxipropil)amino, un grupo (3-cianopropil)amino, un grupo (2-hidroxipropil)amino, un grupo (2-hidroxi-2-metilpropil)amino, un grupo (2-metoxipropil)amino, un grupo (2-etoxipropil)amino, un grupo (3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino, un grupo (2-metoxi-2-metilpropil)amino, un grupo (2-metoxibutil)amino, un grupo (3-hidroxibutil)amino, un grupo (1-hidroxibutan-2-il)amino, un grupo (4-hidroxibutan-2-il)amino, un grupo (1-hidroxipentan-2-il)amino, un grupo (3-hidroxi-3-metilbutil)amino, un grupo (2-hidroxi-3-metoxipropil)amino, un grupo (ciclopropilmetil)amino, un grupo (1-ciclopropiletil)amino, un grupo ((1-hidroxiciclobutil)metil)amino, un grupo (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)amino, un grupo (1,3-dihidroxibutan-2-il)amino, un grupo (2,2-dimetilciclopropil)metil]amino, un grupo (diciclopropilmetil)amino, un grupo (3-hidroxiciclobutil)amino, un grupo [1-(hidroximetil)ciclobutil]metil, un grupo ciclopentilamino, un grupo (2-hidroxiciclopentil)amino, un grupo (ciclopentil)(metil)amino, un grupo (4-hidroxiciclohexil)amino, un grupo biciclo[2.2.1]heptan-2-il]amino, un grupo [(3-metiloxetan-3-il)metil]amino, un grupo (oxetan-3-il)amino, un grupo (oxolan-3-il)metil)amino, un grupo (tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino, un grupo (oxan-4-il)amino, a ((oxan-4-il)metil)amino, un grupo ((4-metiloxan-4-il)metil)amino, un grupo (3-metiloxetan-3-il)metil]amino, un grupo [(5-oxopirrolidin-2-il)metil]amino, un grupo [(6-oxopiperidin-3-il)metil]amino, un grupo [(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]amino, un grupo [2-(1H-pirazol-1-il)etil]amino, un grupo [2-(1H-imidazol-5-il)etil]amino, un grupo (3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino, un grupo [(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino, un grupo [(1H-pirazol-3-il)metil]amino, un grupo [(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]amino, un grupo [(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino, un grupo [(pirazin-2-il)metil]amino, un grupo [(piridin-3-il)metil]amino, un grupo [(pirimidin-5-il)metil]amino, un grupo [(pirimidin-2-il)metil]amino,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual el grupo arilo R^3 es un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos

átomos de flúor, un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual el grupo arilo R^3 es un grupo fenilo, que está sustituido con un átomo de flúor y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual R^3 es

un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6;un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8; y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual R^3 es

un grupo heteroarilo monocíclicoque está opcionalmentesustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6;

o un grupo NR^7R^8; y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual R^3 es

un grupo heteroarilo monocíclico que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y sus mezclas.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual R^3 es

un grupo heterocicloalquilo sustituido, como un grupo 4,4-difluoropiperidin-1-ilo,

un grupo heterocicloalquilo que está parcialmente insaturado, como un grupo 2,5-dihidrofuran-3-ilo,

un grupo fenilo sustituido, como un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 4-clorofenilo,

un grupo heteroarilo sustituido, como un grupo 1,2-tiazol-4-ilo, un grupo 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, un grupo 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo, un grupo 5-cloropiridin-2-ilo, un grupo 2-aminopiridin-4-ilo, un grupo (morfolin-4-il)metilo, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo 2-metilpropilo, un grupo pirazin-2-il)metilo, un grupo 3-hidroxi-3-metilazetidin-1-ilo,

y

un grupo NR^7R^8, como un grupo 4-(propilamino), un grupo 4-(ciclopentilamino; un grupo [3-hidroxiciclobutil]amino, un grupo [3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino, un grupo 2-metoxietil)amino,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y sus mezclas.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivada del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I), *supra*, en donde R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4 y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I), *supra*, en donde R^3 es un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I), *supra*, en donde R^3 es un grupo cicloalquilo-C_3-C_9, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos. En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I), *supra*, en donde R^3 es un grupo cicloalquenilo-C_5-C_9, C5:150,201,C7:154 (puenteado), que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi y estereoisómeros,

tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos. En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I), *supra*, en donde R^3 es un grupo heterocicloalquilo de 3-9 miembros, que comprende uno, 72,234,239, dos 207 o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O-,-S-, -S(O)-, $S(O)_2$, y -NR^9-

y dicho grupo heterocicloalquilo puede además contener opcionalmente un grupo puente seleccionado de –O-, -NR^9-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -NR^9-CH_2-, y -CH_2-NR^9-;

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno,18,239,243,275, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo oxo (=O);

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes ay dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo hidroxi;

un grupo haloalquilo-C_1-C_3;

un grupo alcoxi-C_1-C_3;

un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

un grupo hidroxialcoxi-C_1-C_3;

un grupo C(O)NR^5R^6y un grupo NR^5R^6;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y sus mezclas.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en donde R^3 es un grupo heterocicloalquilo de 5 a 9 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O, -S- y -NR^9, que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3, y un átomo de halógeno y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos. En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual R^3 es

un grupo ariloque está opcionalmente sustituido con uno, treso cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno,
un grupo hidroxi,
un grupo ciano,
un grupo alquilo-C_1-C_3,
un grupo haloalquilo-C_1-C_3,
un grupo alcoxi-C_1-C_3,
un grupo haloalcoxi-C_1-C_3; y
un grupo NR^5R^6,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y sus mezclas. En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra* en la cual R^3 es un grupo heteroarilo mono o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno,
un grupo alquilo-C_1-C_3,
un grupo ciano,
un grupo haloalquilo-C_1-C_3,
un grupo alcoxi-C_1-C_3,
un grupo hidroxi, y
un grupo NR^5R^6;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y sus mezclas.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en donde R^3 es un grupo heterocicloalquilo de 5 a 9 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O, -S- y -NR^9, que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3, y un átomo de halógeno y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos. En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual R^3 es
un grupo ariloque está opcionalmente sustituido con uno, treso cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno,

un grupo hidroxi,
un grupo ciano,
un grupo alquilo-C_1-C_3,
un grupo haloalquilo-C_1-C_3,
un grupo alcoxi-C_1-C_3,
un grupo haloalcoxi-C_1-C_3; y
un grupo NR^5R^6,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y sus mezclas. En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra* en la cual R^3 es un grupo heteroarilo mono o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno,
un grupo alquilo-C_1-C_3,
un grupo ciano,
un grupo haloalquilo-C_1-C_3,
un grupo alcoxi-C_1-C_3,,
un grupo hidroxi, y
un grupo NR^5R^6;

donde el grupo heterocicloalquilo es un anillo de 6 miembros,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y sus mezclas.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en donde R^3 es un grupo heterocicloalquilo de 5 a 9 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O, -S- y -NR^9, que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3, y un átomo de halógeno y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos. En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual R^3 es
un grupo ariloque está opcionalmente sustituido con uno, treso cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno,
un grupo hidroxi,
un grupo ciano,

un grupo alquilo-C_1-C_3,
un grupo haloalquilo-C_1-C_3,
un grupo alcoxi-C_1-C_3,
un grupo haloalcoxi-C_1-C_3; y
un grupo NR^5R^6,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y sus mezclas.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra* en la cual R^3 es un grupo heteroarilo mono o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno,
un grupo alquilo-C_1-C_3,
un grupo ciano,
un grupo haloalquilo-C_1-C_3,
un grupo alcoxi-C_1-C_3,,
un grupo hidroxi, y
un grupo NR^5R^6;

donde el grupo heterocicloalquilo es un anillo de 5 miembros,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y sus mezclas.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en donde R^3 es un grupo NR^7R^8; y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual R^3 es un grupo NR^7R^8; y R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de
un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,
un grupo alquilo-C_1-C_6,
que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de
un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidoxi, un grupo $C(O)NR^5R^6$, y un grupo NR^5R^6,
un grupo alcoxi-C_1-C_3,
un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente

de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (= O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3, o un grupo oxo (=O),un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-NR^5-C_1-C_5,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y sus mezclas.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual R^3 es un grupo NR^7R^8; y

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxi, un grupo $C(O)NR^5R^6$, y un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (=O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros , que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:R^3 es un átomo de halógeno,

un grupo alquenilo-C_2-C_6,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6,

un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo hidroxi, un grupo NR^5R^6, un grupo haloalquilo-C_1-C_3 y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3,

un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_7 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3 y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR5R6;

y un grupo NR^7R^8.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 es un grupo alquenilo-C_2-C_6,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6,

un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo hidroxi, un grupo NR^5R^6, un grupo haloalquilo-C_1-C_3 y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3,

un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_7 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3 y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 es un átomo de halógeno,

un grupo alquenilo-C_2-C_6,

un grupo cicloalquilo-C_5-C_6 que de manera opcional está parcialmente insaturado,

un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3,

un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_6 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3 y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo ciano y un grupo NR^5R^6; y

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6;

o un grupo NR^7R^8,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 es

un grupo alquenilo-C_2-C_6,

un grupo cicloalquilo-C_5-C_6 que de manera opcional está parcialmente insaturado,

un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3,

un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_6 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3 y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo ciano y un grupo NR^5R^6; y

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

o un grupo NR^7R^8,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 es un átomo de halógeno,

un grupo alquenilo-C_2-C_6,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6 que,

un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo hidroxi, un grupo NR^5R^6, un grupo haloalquilo-C_1-C_3 y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3,

un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_7 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3 y un átomo de halógeno,

un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR5R6;

y un grupo NR^7R^8,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 es un grupo alquenilo-C_2-C_6,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6 que,

un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo hidroxi, un grupo NR^5R^6, un grupo haloalquilo-C_1-C_3 y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3,

un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_7 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3 y un átomo de halógeno,

un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y un grupo NR^7R^8,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

Incluso en otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 es un átomo de halógeno,

un grupo alquenilo-C_2-C_6,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6,

un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3,

un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_6 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3 y un átomo de halógeno,

un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo ciano y un grupo NR^5R^6; y

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6;

o un grupo NR^7R^8,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

Incluso en otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 es un grupo alquenilo-C_2-C_6,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6,

un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3,

un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_6 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3 y un átomo de halógeno,

un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo ciano y un grupo NR^5R^6; y

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

o un grupo NR^7R^8,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

Incluso en otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 es un átomo de halógeno,

un grupo alquenilo-C_2-C_6,

o un grupo NR^7R^8,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

Incluso en otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 es un grupo alquenilo-C_2-C_6,

o un grupo NR^7R^8,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

Incluso en otro modo de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 es un grupo cicloalquilo-C_3-C_6

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6 que,

un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo hidroxi, un grupo NR^5R^6, un grupo haloalquilo-C_1-C_3 y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3,

un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_7 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3 y un átomo de halógeno,

un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo metilo, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo metoxi, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

Incluso en otro modo de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 es un grupo cicloalquilo-C_5-C_6,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_6, (ciclopentenilo)

un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3,

un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_6 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3 y un átomo de halógeno,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

Incluso en otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 es

un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6.

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

Incluso en otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 es

un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,

un grupo heteroarilo monocíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi, y

un grupo NR^7R^8;

donde

R^7, R^8 se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_2-C_3 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes

seleccionados independientemente de un grupo hidroxi, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi.

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

Incluso en otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 es

un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,

un grupo heteroarilo monocíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo amino, y un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y

un grupo NR^7R^8;

donde

R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo hidroxi, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi.

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

Incluso en otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 es

un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,

un grupo heteroarilo monocíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo amino, y un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y

un grupo NR^7R^8;

donde

R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un grupo alquilo-C_2-C_3 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo hidroxi, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi.

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

Incluso en otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 es

un grupo NR^7R^8;

donde

R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un grupo alquilo-C_2-C_3 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo hidroxi, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi.

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

Incluso en otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 es

un grupo heteroarilo monocíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo amino y un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 se selecciona de

un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de halógenoy un grupo haloalquilo-C_1-C_3,

un grupoheteroarilomonocíclico sustituido con un sustituyente que se selecciona de un grupo haloalquilo-C_1-C_3y un grupo NR^5R^6;

y un grupo NR^7R^8;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 se selecciona de

un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de flúor o un átomo de cloroy un grupo CHF_2 y un grupo CF_3,

un grupo 1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1H-pirazol-1-iloun grupo piridin-4-iloque están opcionalmente sustituidos con un sustituyente que se selecciona de un grupo CHF_2, un grupo CF_3y un grupo NH_2;

un grupo -NH-(CH_2)-CH(OH)(CH_3), un grupo –NH-$(CH_2)_2$-O-CH_3, un grupo -NH-CH_2-CH(OH)CF_3;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^3 se selecciona de

un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de un átomo de flúor o un átomo de cloroy un grupo CF_3,

un grupo 1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1H-pirazol-1-ilo, un grupo piridin-4-iloque están opcionalmente sustituidos con un sustituyente que se selecciona de un grupo CF_3y un grupo NH_2;

un grupo -NH-(CH_2)-CH(OH)(CH_3), un grupo –NH-$(CH_2)_2$-O-CH_3, un grupo -NH-CH_2-CH(OH)CF_3;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

Incluso en otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^4 es un átomo de hidrógeno y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

Incluso en un modo de realización adicional del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^4 es un grupo alquilo-C_1-C_3 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

Incluso en un modo de realización adicional del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^4 es un grupo metilo y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En un modo de realización adicional del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^4 es un grupo alquilo-C_1-C_3 que tiene una configuración-S y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En un modo de realización adicional del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^4 es un grupo metilo que tiene configuración-S y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^5 /R^6 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo-C_1-C_6 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^5 /R^6 se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo metilo y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^5 /R^6 son un átomo de hidrógeno y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6,

que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidoxi, un grupo $C(O)NR^5R^6$, y un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (= O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3, o un grupo oxo (=O),un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-NR^5-C_1-C_5,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6,

que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidoxi, un grupo $C(O)NR^5R^6$, y un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (= O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3, o un grupo oxo (=O),un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-NR^5-C_1-C_5,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxi, un grupo C(O)NR^5R^6, y un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (=O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros , que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxi, un grupo $C(O)NR^5R^6$, y un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (=O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros , que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxi, un grupo NR^5R^6,
un grupo alcoxi-C_1-C_3,
un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (=O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;
un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de
un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxi, un grupo NR^5R^6,
un grupo alcoxi-C_1-C_3,
un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (=O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;
un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros , que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, y un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros , que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi, y

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, y un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros , que comprende uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi, y

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6,

que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, y un grupo hidoxi,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6,

que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, y un grupo hidoxi,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con unoo dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_5que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, y un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros , que comprende uno o dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de -O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3un grupo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi, y

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con unoo dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_5que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, y un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros , que comprende uno o dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de -O- y -NR^9-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3,un grupo

heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3un grupo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi, y

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_3, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, y un grupo metoxi,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_3, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, y un grupo metoxi,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, y mezclas de los mismos.

Incluso en un modo de realización adicional del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^7 es un átomo de hidrógeno y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

y un grupo alquilo-C_1-C_6 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, y mezclas del mismo.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

y un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido una o dos veces con un sustituyente seleccionado independientemente de un grupo hidroxi, un grupo trifluorometilo y un grupo metoxi y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual:

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

y un grupo alquilo-C_1-C_4 que está opcionalmente sustituido una o dos veces con un sustituyente seleccionado independientemente de un grupo hidroxi y un grupo trifluorometilo y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En un modo de realización adicional del primer aspecto o cualquier modo de realización derivado del mismo, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) *supra*, en la cual: R^9 es un enlace por el cual dicho enlace constituye la conexión desde el átomo de nitrógeno al cual R^9 está unido al resto de la molécula.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y un compuesto de la fórmula (I)

o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos sales de los mismos, o mezclas de los mismos.

Incluso en otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y un compuesto de la fórmula (I)
o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

"Referencia" en el contexto de esta invención significa una expresión promedio en un panel representativo de células tumorales o líneas celulares tumorales.

En diversos modos de realización de cualquier aspecto indicado en el presente, el cáncer es receptivo a un modulador del complejo de PDE3A y/o PDE3B-SLFN12.

En diversos modos de realización, el sujeto ha sido diagnosticado con un cáncer que es receptivo a un modulador del complejo de PDE3A y/o PDE3B-SLFN12.

En diversos modos de realización de cualquier aspecto indicado en el presente, el cáncer es cáncer cerebral (especialmente glioma, más específicamente glioblastoma, astrocitoma), cáncer de mama (especialmente carcinoma ductal y adenocarcinoma), cáncer de cuello uterino, LMA (especialmente eritroleucemia), cáncer de pulmón (especialmente adenocarcinoma NSCLC y SCLC), cáncer de piel (especialmente melanoma), cáncer de esófago (especialmente carcinoma de células escamosas), cáncer de ovario (especialmente teratocarcinoma, adenocarcinoma), cáncer de páncreas y cáncer de próstata.

En diversos modos de realización de cualquier aspecto indicado en el presente, el cáncer es cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, LMA, cáncer de pulmón, cáncer de piel, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de páncreas y cáncer de próstata

En diversos modos de realización, el cáncer es un melanoma, cáncer de endometrio, de pulmón, hematopoyético/linfoide, ovárico, cervical, sarcoma de tejidos blandos, leiomiosarcoma, del tracto urinario, de páncreas, de tiroides, de riñón, glioblastoma o cáncer de mama.

En diversos modos de realización, el cáncer es un cáncer de piel, especialmente melanoma, adenocarcinoma de pulmón o un cáncer de cuello uterino.

En diversos modos de realización de cualquier aspecto indicado en el presente, el modulador del complejo de PDE3A y/o PDE3B-SLFN12 se administra por vía oral.

En diversos modos de realización de cualquier aspecto indicado en el presente, el modulador del complejo de PDE3A y/o PDE3B-SLFN12 se administra por inyección intravenosa.

La invención proporciona procedimientos para tratar sujetos que tienen un cáncer identificado como receptivo al tratamiento con un modulador del complejo de PDE3A y/o PDE3B-SLFN12 de la fórmula (I) al detectar la coexpresión de polinucleótidos o

polipéptidos de PDE3A y/o PDE3B y Schlafen 12 (SLFN12) y/o una falta de disminución en la expresión de polinucleótidos o polipéptidos de CREB3L1 en el cáncer.

Las composiciones y los artículos definidos por la invención se aislaron o se elaboraron de otro modo en relación con los ejemplos proporcionados a continuación. Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada y de las reivindicaciones.

En especial, en un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención proporciona combinaciones de dos o más de los modos de realización mencionados anteriormente bajo el encabezamiento "modos de realización adicionales del primer aspecto de la presente invención".

La presente invención proporciona cualquier subcombinación dentro de cualquier modo de realización o aspecto de la presente invención de compuestos de la fórmula general (I) *supra*.

La presente invención proporciona cualquier subcombinación dentro de cualquier modo de realización o aspecto de la presente invención de compuestos intermedios de la fórmula general (I).

La presente invención proporciona los compuestos de la fórmula general (I) que se divulgan en la Sección de Ejemplo del presente texto, *infra*.

Kits

La invención proporciona además kits que comprenden un compuesto de la fórmula (I) y/o medios para caracterizar la respuesta o la resistencia de un sujeto al modulador del complejo de PDE3A y/o PDE3B-SLFN12, especialmente a compuestos de tratamiento de la fórmula (I).

También en el presente se proporcionan kits que pueden incluir el compuesto de la fórmula (I) en forma de una composición terapéutica que contiene una cantidad eficaz de dicho compuesto, *por ejemplo*, en una forma de dosificación unitaria.

En algunos modos de realización, el kit comprende un recipiente estéril que incluye una composición terapéutica o de diagnóstico; tales recipientes pueden ser cajas, ampollas, botellas, viales, tubos, bolsas, estuches, paquetes de ampollas u otras formas de recipientes adecuadas que se conocen en la técnica. Dichos recipientes pueden ser de plástico, vidrio, papel laminado, lámina de metal u otros materiales adecuados para contener medicamentos.

En un modo de realización, si se desea, el kit comprende además instrucciones para proceder con la medición de PDE3A y/o PDE3B y SLFN12 y/o instrucciones para

administrar el modulador del complejo de PDE3A y/o PDE3B-SLFN12 en un sujeto que padece una neoplasia maligna, *por ejemplo*, una neoplasia maligna que se selecciona como receptiva al tratamiento del modulador del complejo de PDE3A y/o PDE3B-SLFN12.

En modos de realización particulares, las instrucciones incluyen al menos uno de los siguientes conceptos: descripción del agente terapéutico; esquema de dosificación y administración para el tratamiento o la prevención de neoplasia maligna o sus síntomas; precauciones; advertencias; indicaciones; contraindicaciones; información de dosificación; reacciones adversas; farmacología animal; estudios clínicos; y/o referencias. Las instrucciones pueden estar impresas directamente en el recipiente (en caso de estar presente), o como una etiqueta aplicada al recipiente, o como una hoja aparte, folleto, tarjeta o carpeta que se suministran en el recipiente.

La práctica de la presente invención emplea, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de biología molecular (que incluyen técnicas recombinantes), microbiología, biología celular, bioquímica e inmunología, que están dentro del alcance del experto en la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía, tal como "*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*", segunda edición (Sambrook, 1989); "*Oligonucleotide Synthesis*" (Gait, 1984); "*Animal Cell Culture*" (Freshney, 1987); "*Methods in Enzymology*" "*Handbook of Experimental Immunology*" (Weir, 1996); "*Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells*" (Miller y Calos, 1987); "*Current Protocols in Molecular Biology*" (Ausubel, 1987); "*PCR: The Polymerase Chain Reaction*", (Mullis, 1994); "*Current Protocols in Immunology*" (Coligan, 1991). Estas técnicas se pueden aplicar a la producción de los polinucleótidos y polipéptidos de la invención, y como tales, se pueden considerar al llevar a cabo y poner en práctica la invención. En las secciones que siguen se discutirán técnicas particularmente útiles para determinados modos de realización.

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completa sobre cómo hacer y usar el ensayo, el cribado y los métodos terapéuticos de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Síntesis general de los compuestos de la fórmula (I)

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas 1 a 9. Los esquemas y procedimientos descritos a continuación ilustran rutas sintéticas generales para los compuestos de la fórmula general (I) de la invención, y no pretenden ser restrictivos. Queda claro para el experto en la técnica que el orden de las transformaciones como se ejemplifica en los esquemas 1 a

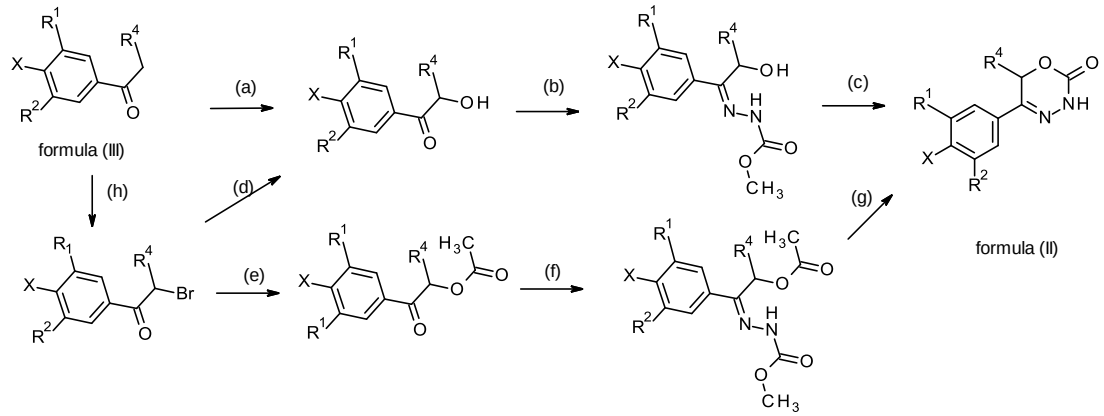
9 se pueden modificar de diversas maneras. El orden de las transformaciones ejemplificadas en estos esquemas, por lo tanto, no pretende ser restrictivo. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^1, R^2, R^3, o R^4 se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos por el experto en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^{era} edición, Wiley 1999). Se describen ejemplos específicos en los párrafos posteriores.

En los esquemas 1 y 9 se describen siete rutas para la preparación de compuestos de la fórmula general (I).

Rutas de síntesis

Ruta 1: Síntesis de compuestos de la fórmula (I) mediante reacción catalizada por metal de transición, como acoplamientos Suzuki, acoplamientos Negishi, acoplamientos Kumada, acoplamientos Stille, acoplamientos Buchwald-Hartwig, preferentemente acoplamientos Suzuki, o mediante sustitución aromática nucleofílica

Parte I: Síntesis de compuestos intermedios de la fórmula (II)



Esquema 1

Esquema 1: Ruta para la preparación de compuestos intermedios de la fórmula (II), en la cual R^1, R^2 y R^4 tienen el significado como se definió *supra*; el significado de X es como

se define a continuación en el contexto del Esquema 2 y los párrafos (i), (j), (k) para los compuestos de la fórmula (II).

(a) Hidroxi(tosiloxi)yodo)benceno, DMSO, agua, TA, 18 horas; o yodo, DMSO, 60 ºC, 18 horas. Para la preparación del material de partida para las etapas (a) y (h), véase por ejemplo el Esquema 3.

(b) $H_2NNHCOOCH_3$, HCl (ac.), MeOH, TA, 5 horas;

(c) carbonato de potasio, acetonitrilo, 60 ºC, 18 horas o NaOEt/EtOH, 0 ºC, 10 minutos, o NaH, EtOH, 0 ºC 10 minutos;

(d) formiato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, CH_3CN, agua, 65 ºC, 24 horas;

(e) acetato de potasio, yoduro de potasio, 18 horas, TA;

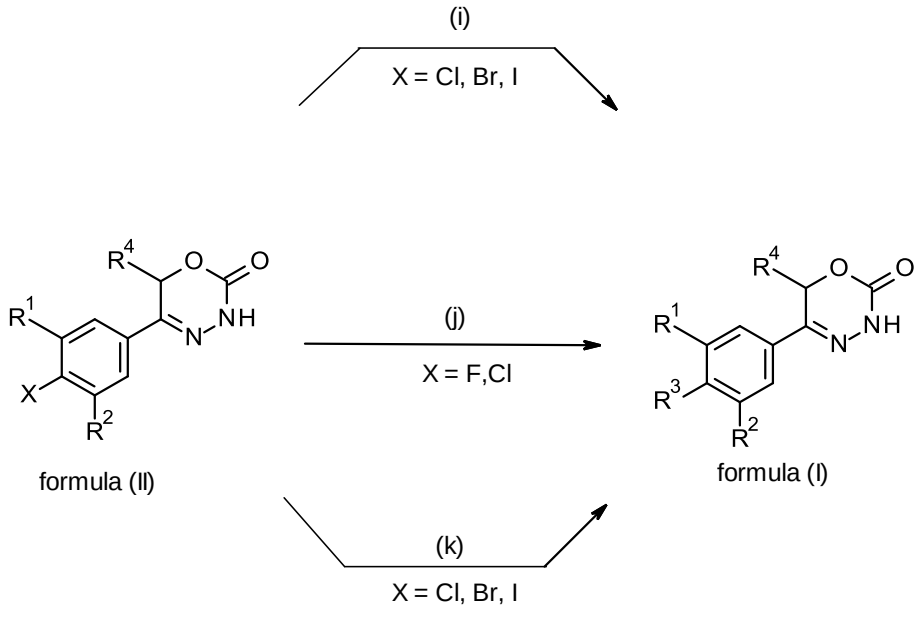
(f) $H_2NNHCOOCH_3$, HCl (ac.), MeOH, TA, 5-18 horas;

(g) carbonato de potasio, CH_3CN, 60 ºC, 18 horas o NaOEt/EtOH, 0 ºC 10 minutos, o NaH, EtOH, 0 ºC 10 minutos;

(h) ácido acético, bromo, bromuro de hidrógeno, 18 horas, TA; para la preparación del material de partida para las etapas (a) y (h), véase por ejemplo el Esquema 3.

Los compuestos de la fórmula (II) que contienen centros quirales se pueden separar opcionalmente mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, tales como por ejemplo cromatografía quiral, para obtener enantiómeros o diastereómeros individuales.

<u>Parte II: Conversión de los compuestos intermedios de la fórmula (II) en compuestos de la fórmula general (I):</u>



(**j**), (**k**): R^3 = NR^7R^8, heterocicloalquilo unido a N opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo o heteroarilo parcialmente insaturado

(**i**): R^3 = alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos, heterociclilalquilo, arilo, heteroarilo parcialmente insaturados

Esquema 2

Esquema 2: Ruta para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) mediante la fórmula (II) en la cual R^1, R^2 y R^4 tienen el significado como se definió *supra*, en donde R^3 en la fórmula general (I) es alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo parcialmente insaturados, como se define con más detalle a continuación en el párrafo (i); o R^3 es NR^7R^8, o heterocicloalquilo unido a N opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo o heteroarilo parcialmente insaturados, como se define con más detalle a continuación en los párrafos (j) y (k), respectivamente; y en donde las expresiones "heterocicloalquilo unido a N", "heterocicloalquilo parcialmente insaturado unido a N" y "heteroarilo unido a N" se refieren a un heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros, un heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 3 a 9 miembros, o un grupo heteroarilo, como se define para R^3 anteriormente, que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno que constituye un átomo del anillo de dicho heterocicloalquilo, grupo heterocicloalquilo o heteroarilo parcialmente insaturado.

(i) Ruta 1 a través del acoplamiento de Suzuki con compuestos de organoboro

Los compuestos de la fórmula general (I), en la cual R^3 es R^x como se define a continuación para las fórmulas (**IIIa**), (**IIIb**) y (**IIIc**), pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos intermedios de la fórmula (II), en la cual

X es Cl, Br, I, (como se refleja en el esquema 2), o un grupo seleccionado de (alquilsulfonilo-C_1-C_4)oxi, (fluoroalquilsulfonilo-C_1-C_4)oxi y (fenilsulfonil)oxi, el fenilo presente en (fenilsulfonil)oxi opcionalmente se sustituye con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada uno de ellos seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4 y alcoxi-C_1-C_4;

R^1 o R^2 son como se definió *supra*, pero son distintos de Cl, Br, I, y

R^4 es como se definió *supra*,

con ácidos borónicos $R^xB(OH)_2$ (fórmula (**IIIa**)), o ésteres borónicos $R^xB(OR^y)_2$ (fórmula (**IIIb**)), o sales de tetrafluoroborato R^xBF_4 (fórmula (**IIIc**)),

en presencia de

una base, como *por ejemplo* carbonato de potasio o acetato de potasio,

un catalizador de paladio, *como por ejemplo* diclorobis(trifenilfosfina)paladio, tetrakistrifenilfosfinapaladio(0), acetato/trisciclohexilfosfina de paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio, cloruro de bis(difenilfosfinaferrocenil)paladio(II), dímero de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)paladio, (1,3-dimesitil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ilideno)paladio de alil(cloro), acetato/diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)fosfina de paladio(II), aducto de monodiclorometano de cloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), acetato de paladio (II), (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), o cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), como un modo de realización preferido cloro(2-diciclohexilfosphino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II),

y, opcionalmente, un ligando adicional tal como *por ejemplo* 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil,

en un disolvente, tal como *por ejemplo* dioxano, tolueno o agua, o una mezcla de los mismos, en atmósfera de nitrógeno o argón, a 80 ºC-120 ºC, durante 2h-7d;

por lo cual

R^x es

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; preferentemente un grupo metilo que está opcionalmente sustituido con un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_9, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi,

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo además comprende opcionalmente un grupo puente seleccionado de –O-, -NR^9-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -NR^9-CH_2-, y -CH_2-NR^9-;

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno,dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo oxo(=O) ;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo haloalquilo-C_1-C_3;

un grupo alcoxi-C_1-C_3;

un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

un grupo $C(O)NR^5R^6$ y

un grupo NR^5R^6,un grupo heterocicloalquilo de 5 a 9 miembros que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo $-C(O)R^5R^6$ y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmentesustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi, y un grupo NR^5R^6; con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo; R^y es alquilo-C_1-C_6, o los dos residuos R^y juntos son un grupo alquileno-C_2-C_6, preferentemente $–C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$- para formar un éster de pinacol.

Como entenderá fácilmente la persona experta en la técnica, los compuestos de la fórmula general (I) preparados *por ejemplo* mediante un acoplamiento Suzuki, en el cual R^3 presenta un grupo que comprende un doble enlace olefínico (*por ejemplo*, si R^3 es alquenilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo parcialmente insaturado), pueden convertirse fácilmente en compuestos en los cuales R^3 presenta el correspondiente grupo saturado (*por ejemplo*, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo) mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, tales como *por ejemplo* hidrogenólisis catalítica usando un catalizador adecuado, tal como *por ejemplo* paladio sobre carbono.

(j) Ruta 1 a través de sustitución aromática nucleofílica para introducir sustituyentes R^3 seleccionados de $-NR^7R^8$, un grupo heterocicloalquilo unido a N, un grupo heterocicloalquilo unido a N parcialmente insaturado y un grupo

heteroarilo unido a N, por lo cual el término "unido a N" ha de entenderse como se describe en el contexto del Esquema 2,

Los compuestos de la fórmula general (I), en la cual R^3 se selecciona de -NR^7R^8, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros unido a N, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros parcialmente insaturado unido a N, y un grupo heteroarilo unido a N, en donde el término "unido a N" ha de entenderse como se describe en el contexto del Esquema 2, y en el cual las expresiones "heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros", "heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros parcialmente insaturado", y "heteroarilo" se constituyen y opcionalmente se sustituyen como se define para R^3 *supra*,

pueden obtenerse al hacer reaccionar compuestos intermedios de la fórmula (II), en la cual

R^4 posee el significado como se definió *supra*,

X es F o Cl (como se refleja en el esquema 2), y si X es Cl, R^1 o R^2 no pueden ser F; preferentemente X es F;

R^1 y R^2 tienen el significado como se definió *supra*, con la condición de que si X es Cl, R^1 o R^2 no pueden ser F, y con la condición de que al menos uno de R^1 y R^2 ejerza un efecto de extracción de electrones; preferentemente, R^1 se selecciona de flúor, un grupo ciano y $–CF_3$, y R^2 es hidrógeno o flúor; más preferentemente, R^1 es $–CF_3$ y R^2 es hidrógeno;

con una amina correspondiente, opcionalmente como una base libre o como una sal, como *por ejemplo* una sal de hidrocloruro, seleccionada de HNR^7R^8 y una amina cíclica que presenta un N-H como un átomo del anillo, dicha amina cíclica se selecciona de un heterocicloalcano de 3 a 9 miembros, un heterocicloalcano de 3 a 9 miembros parcialmente insaturado y un heteroareno que contiene un N-H como átomo del anillo, respectivamente,

opcionalmente en presencia de una base, tal como *por ejemplo* trietilamina, DIPEA o carbonato de cesio, en un disolvente inerte, tal como *por ejemplo* CH_3CN, DMF o DMSO, a temperaturas opcionalmente elevadas que varían de temperatura ambiente a 160 ºC, preferentemente de 60 ºC a 150 ºC, durante 2h-7d;

por lo cual

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6,

que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidoxi, un grupo $C(O)NR^5R^6$, y un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (= O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3, o un grupo oxo (=O),un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-NR^5-C_1-C_5,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembrosque está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

(k) Ruta alternativa *a través* de metal de transición catalizado, preferentemente aminación catalizada por paladio para introducir sustituyentes R^3 seleccionados de -NR^7R^8, un grupo heterocicloalquilo unido a N, un grupo heterocicloalquilo unido a N parcialmente insaturado y un grupo heteroarilo unido a N, por lo cual el término "unido a N" ha de entenderse como se describe en el contexto del Esquema 2,

Los compuestos de la fórmula general (I), en la cual R^3 se selecciona de -NR^7R^8, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros unido a N, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros parcialmente insaturado unido a N, y un grupo heteroarilo unido a N, en donde el término "unido a N" ha de entenderse como se describe en el contexto del Esquema 2, y en el cual las expresiones "heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros", "heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros parcialmente insaturado", y "heteroarilo" se constituyen y opcionalmente se sustituyen como se define para R^3 *supra*,

pueden obtenerse al hacer reaccionar compuestos intermedios de la fórmula (II), en la cual

X es Cl, Br, I, (como se refleja en el esquema 2), o un grupo seleccionado de (alquilsulfonilo-C_1-C_4)oxi, (fluoroalquilsulfonilo-C_1-C_4)oxi y (fenilsulfonil)oxi, el fenilo presente en (fenilsulfonil)oxi opcionalmente se sustituye con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada uno de ellos seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4 y alcoxi-C_1-C_4;

R^1 o R^2 son como se definió *supra*, pero son distintos de Cl, Br, I; preferentemente, R^1 es $–CF_3$ y R^2 es hidrógeno;

R^4 posee el significado como se definió *supra*,

con una amina correspondiente, opcionalmente como una base libre o como una sal, como *por ejemplo* una sal de hidrocloruro, seleccionada de HNR^7R^8 y una amina cíclica que presenta un N-H como un átomo del anillo, dicha amina cíclica se selecciona de un heterocicloalcano de 3 a 9 miembros, un heterocicloalcano de 3 a 9 miembros parcialmente insaturado y un heteroareno que contiene un N-H como átomo del anillo, respectivamente,

en presencia de una base, tal como *por ejemplo* fosfato de potasio o carbonato de cesio, un catalizador de paladio, como *por ejemplo* tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), un ligando, como *por ejemplo* 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, en un disolvente inerte, como *por ejemplo* dioxano o tolueno, a temperaturas elevadas que varían entre 60-160 ºC, durante 2h-7d;

por lo cual

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que $R^7 = R^8$ = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6,

que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidoxi, un grupo $C(O)NR^5R^6$, y un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (= O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3, o un grupo oxo (=O),un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-NR^5-C_1-C_5,

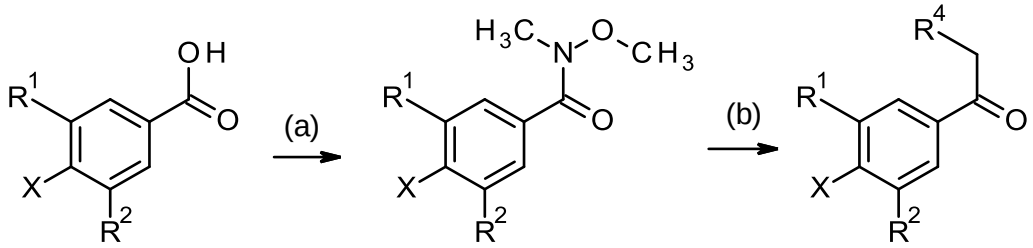
un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembrosque está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

Los compuestos de la fórmula (I) obtenidos de este modo que contienen centros quirales se pueden separar opcionalmente mediante cromatografía quiral para obtener enantiómeros o diastereómeros individuales.

Ruta 2

Parte I: Síntesis de compuestos intermedios de la fórmula (III) a partir de compuestos de la fórmula (IV):



formula (IV) formula (IV-1) formula (III)

Esquema 3

Esquema 3: Ruta para la preparación de compuestos intermedios de la fórmula (III) a partir de compuestos de la fórmula (IV), en la cual R^1 y R^2 tienen el significado como se definió *supra*. Los ácidos benzoicos de la fórmula (IV) son bien conocidos por los expertos en la técnica y están disponibles comercialmente en una variedad estructural considerable.

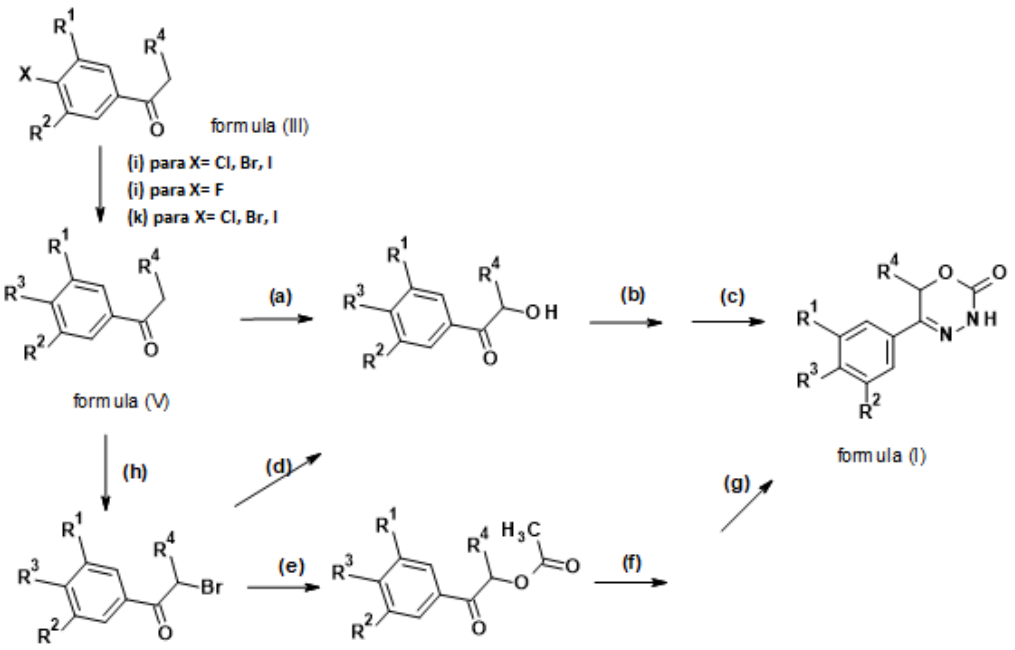
Etapa (a) (IV) a (IV-1)

Un compuesto de la fórmula (IV) y cloruro de oxalilo, en un disolvente tal como por ejemplo DMF/DCM, se hacen reaccionar en un intervalo de temperatura de 0 °C a temperatura ambiente, durante 1h-20h, luego se añade $HN(OCH_3)CH_3$ •HCl, Et_3N/CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, y la mezcla luego se hace reaccionar durante 1h- 3d;

Etapa (b) (IV-1) a (III)

Un compuesto (IV-1) y R^4CH_2MgBr, en donde R^4 es como se definió *supra*, en un disolvente como *por ejemplo* THF, se hacen reaccionar a 0 ºC a temperatura ambiente, durante 1h - 20 h, para obtener un compuesto intermedio de la fórmula (III);

Parte II: Conversión de compuestos intermedios de la fórmula (III) en compuestos de la fórmula general (I)



Esquema 4

Esquema 4: Ruta para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) a partir de compuestos intermedios de la fórmula (III) *a través de* compuestos intermedios de la fórmula (V), en la cual R^1, R^2, R^3, y R^4 tienen el significado como se definió *supra*.

Los compuestos intermedios de la fórmula (III) se pueden convertir en compuestos intermedios de la fórmula (V) como se describe con más detalle en los párrafos siguientes (i), (j) y (k):

(i) Ruta 1 a través del acoplamiento de Suzuki con compuestos de organoboro

Los compuestos intermedios de la fórmula (V), en la cual R^3 es R^x como se define a continuación para las fórmulas (IIIa), (IIIb) y (IIIc), pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos intermedios de la fórmula (III), en la cual

X es Cl, Br, I, (como se refleja en el esquema 2), o un grupo seleccionado de (alquilsulfonilo-C_1-C_4)oxi, (fluoroalquilsulfonilo-C_1-C_4)oxi y (fenilsulfonil)oxi, el fenilo presente en (fenilsulfonil)oxi opcionalmente se sustituye con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada uno de ellos seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4 y alcoxi-C_1-C_4;

R^1 o R^2 son como se definió *supra*, pero son distintos de Cl, Br, I, y

R^4 es como se definió *supra*,

con ácidos borónicos $R^xB(OH)_2$ (fórmula (IIIa)), o ésteres borónicos $R^xB(OR^y)_2$ (fórmula (IIIb)), o sales de tetrafluoroborato R^xBF_4 (fórmula (IIIc)),

en presencia de

una base, como *por ejemplo* carbonato de potasio o acetato de potasio,

un catalizador de paladio*, como por ejemplo* diclorobis(trifenilfosfina)paladio, tetrakistrifenilfosfinapaladio(0), acetato/trisciclohexilfosfina de paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio, cloruro de bis(difenilfosfinaferrocenil)paladio(II), dímero de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)paladio, (1,3-dimesitil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ilideno)paladio de alil(cloro), acetato/diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)fosfina de paladio(II), aducto de monodiclorometano de cloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), acetato de paladio (II) y (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), como un modo de realización preferido cloro(2-diciclohexilfosphino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II),

y, opcionalmente, un ligando adicional tal como *por ejemplo* 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil,

en un disolvente, tal como *por ejemplo* dioxano, tolueno o agua, o una mezcla de los mismos, en atmósfera de nitrógeno o argón, a 80 ºC-120 ºC, durante 2h-7d;

por lo cual

R^x es

un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; preferentemente un grupo metilo que está opcionalmente sustituido con un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_9, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo además comprende opcionalmente un grupo puente seleccionado de –O-, -NR^9-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -NR^9-CH_2-, y -CH_2-NR^9-;

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno,dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo oxo(=O) ;

un grupo ciano;
un grupo hidroxi;
un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;
un grupo haloalquilo-C_1-C_3;
un grupo alcoxi-C_1-C_3;
un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;
un grupo $C(O)NR^5R^6$ y
un grupo NR^5R^6un grupo heterocicloalquilo de 5 a 9 miembros que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo -$C(O)R^5R^6$ y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

R^y es alquilo-C_1-C_6, o los dos residuos R^y juntos son un grupo alquileno-C_2-C_6, preferentemente $–C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$- para formar un éster de pinacol.

(j) Ruta 1 a través de sustitución aromática nucleofílica para introducir sustituyentes R^3 seleccionados de -NR^7R^8, un grupo heterocicloalquilo unido a N, un grupo heterocicloalquilo unido a N parcialmente insaturado y un grupo heteroarilo unido a N, por lo cual el término "unido a N" ha de entenderse como se describe en el contexto del Esquema 2,

Los compuestos intermedios de la fórmula general (V), en la cual R^3 se selecciona de -NR^7R^8, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros unido a N, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros parcialmente insaturado unido a N, y un grupo heteroarilo unido a N, en donde el término "unido a N" ha de entenderse como se describe en el contexto del Esquema 2, y en el cual las expresiones "heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros", "heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros parcialmente insaturado", y "heteroarilo" se constituyen y opcionalmente se sustituyen como se definió *supra* para R^3,

pueden obtenerse al hacer reaccionar compuestos intermedios de la fórmula (III), en la cual

R^4 posee el significado como se definió *supra*,

X es F o Cl (como se refleja en el esquema 2), y si X es Cl, R^1 o R^2 no pueden ser F; preferentemente X es F;

R^1 y R^2 tienen el significado como se definió *supra*, con la condición de que si X es Cl, R^1 o R^2 no pueden ser F, y con la condición de que al menos uno de R^1 y R^2 ejerza un efecto de extracción de electrones; preferentemente, R^1 se selecciona de flúor, un grupo ciano y $–CF_3$, y R^2 es hidrógeno o flúor; más preferentemente, R^1 es $–CF_3$ y R^2 es hidrógeno;

con una amina correspondiente, opcionalmente como una base libre o como una sal, como *por ejemplo* una sal de hidrocloruro, seleccionada de HNR^7R^8 y una amina cíclica que presenta un N-H como un átomo del anillo, dicha amina cíclica se selecciona de un heterocicloalcano, un heterocicloalcano parcialmente insaturado y un heteroareno que contiene un N-H como un átomo del anillo, respectivamente,

opcionalmente en presencia de una base, tal como *por ejemplo* trietilamina, DIPEA o carbonato de cesio, en un disolvente inerte, tal como *por ejemplo* CH_3CN, DMF o DMSO, a temperaturas opcionalmente elevadas que varían de temperatura ambiente a 160 ºC, preferentemente de 60 ºC a 150 ºC, durante 2h-7d;

por lo cual

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6,

que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidoxi, un grupo $C(O)NR^5R^6$, y un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (= O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3, o un grupo oxo (=O),un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5,
un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5,
un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-NR^5-C_1-C_5,
un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y
un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi.

(k) Ruta alternativa *a través* de metal de transición catalizado, preferentemente aminación catalizada por paladio para introducir sustituyentes R^3 seleccionados de -NR^7R^8, un grupo heterocicloalquilo unido a N, un grupo heterocicloalquilo unido a N parcialmente insaturado y un grupo heteroarilo unido a N, por lo cual el término "unido a N" ha de entenderse como se describe en el contexto del Esquema 2,

Los compuestos intermedios de la fórmula general (V), en la cual R^3 se selecciona de -NR^7R^8, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros unido a N, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros parcialmente insaturado unido a N, y un grupo heteroarilo unido a N, en donde el término "unido a N" ha de entenderse como se describe en el contexto del Esquema 2, y en el cual las expresiones "heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros", "heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros parcialmente insaturado", y "heteroarilo" se constituyen y opcionalmente se sustituyen como se definió *supra* para R^3,
pueden obtenerse al hacer reaccionar compuestos intermedios de la fórmula (III), en la cual

X es Cl, Br, I, (como se refleja en el esquema 2), o un grupo seleccionado de (alquilsulfonilo-C_1-C_4)oxi, (fluoroalquilsulfonilo-C_1-C_4)oxi y (fenilsulfonil)oxi, el fenilo presente en (fenilsulfonil)oxi opcionalmente se sustituye con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada uno de ellos seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4 y alcoxi-C_1-C_4;

R^1 o R^2 son como se definió *supra*, pero son distintos de Cl, Br, I; preferentemente, R^1 es $–CF_3$ y R^2 es hidrógeno;

R^4 posee el significado como se definió *supra*,

con una amina correspondiente, opcionalmente como una base libre o como una sal, como *por ejemplo* una sal de hidrocloruro, seleccionada de HNR^7R^8 y una amina cíclica que presenta un N-H como un átomo del anillo, dicha amina cíclica se selecciona de un heterocicloalcano de 3 a 9 miembros, un heterocicloalcano de 3 a 9 miembros parcialmente insaturado y un heteroareno que contiene un N-H como átomo del anillo, respectivamente,

en presencia de una base, tal como *por ejemplo* fosfato de potasio o carbonato de cesio, un catalizador de paladio, como *por ejemplo* tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), un ligando, como *por ejemplo* 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, en un disolvente inerte, como *por ejemplo* dioxano o tolueno, a temperaturas elevadas que varían entre 60-160 ºC, durante 2h-7d;

por lo cual

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6,

que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidoxi, un grupo $C(O)NR^5R^6$, y un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (= O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3, o un grupo oxo (=O),un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-NR^5-C_1-C_5,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi.

La conversión posterior de los compuestos resultantes de la fórmula (V) en compuestos de la fórmula general (I) puede lograrse *por ejemplo* mediante la siguiente secuencia de reacciones de acuerdo con las etapas (a) a (h):

Etapa (a)

Un compuesto de la fórmula (V) e hidroxi(tosiloxi)yodo)benceno en un disolvente como *por ejemplo* DMSO, agua se hacen reaccionar a temperatura ambiente, durante 18 horas; o un compuesto de la fórmula (V) y yodo, en un disolvente como por ejemplo DMSO, se hacen reaccionar a 60 ºC, durante 18 horas

Etapa (b)

El producto de reacción de la etapa (a), $H_2NNHCOOCH_3$ y HCl (ac.), se hacen reaccionar en un disolvente como *por ejemplo* MeOH, a temperatura ambiente, durante 5 horas;

Etapa (c)

El producto de reacción de la etapa (b) y carbonato de potasio se hacen reaccionar en un disolvente como *por ejemplo* acetonitrilo, a 60 ºC, durante 18 horas o el producto de reacción de la etapa (b) y NaOEt/EtOH, se hacen reaccionar a 0 ºC durante 10 minutos, o el producto de reacción de la etapa (b) y NaH se hacen reaccionar en EtOH. a 0 ºC durante 10 minutos;

Etapa (d)

El producto de reacción de la etapa (h), formiato de sodio e hidrogenocarbonato de sodio, se hacen reaccionar en un disolvente como *por ejemplo* CH_3CN, agua, a 65 ºC, durante 24 horas para obtener el mismo producto que en la etapa (a) que posteriormente se puede convertir en un compuesto de la fórmula (I) a través de las etapas (b) y (c);

Etapa (e)

El producto de reacción de la etapa (h), acetato de potasio y yoduro de potasio se hacen reaccionar durante 18 horas a temperatura ambiente;

Etapa (f)

El producto de reacción de la etapa (e), $H_2NNHCOOCH_3$ y HCl (ac.), se hacen reaccionar en un disolvente como *por ejemplo* MeOH, a temperatura ambiente, durante 5-18 horas;

Etapa (g)

El producto de reacción de la etapa (f) y carbonato de potasio se hacen reaccionar en un disolvente como *por ejemplo* acetonitrilo, a 60 ºC, durante aproximadamente 18 horas o el producto de reacción de la etapa (f) y NaOEt/EtOH, se hacen reaccionar a 0 ºC durante 10 minutos, o el producto de reacción de la etapa (f) y NaH, reaccionan en un disolvente como *por ejemplo* EtOH, a 0 ºC durante 10 minutos para obtener un compuesto de la fórmula (I);

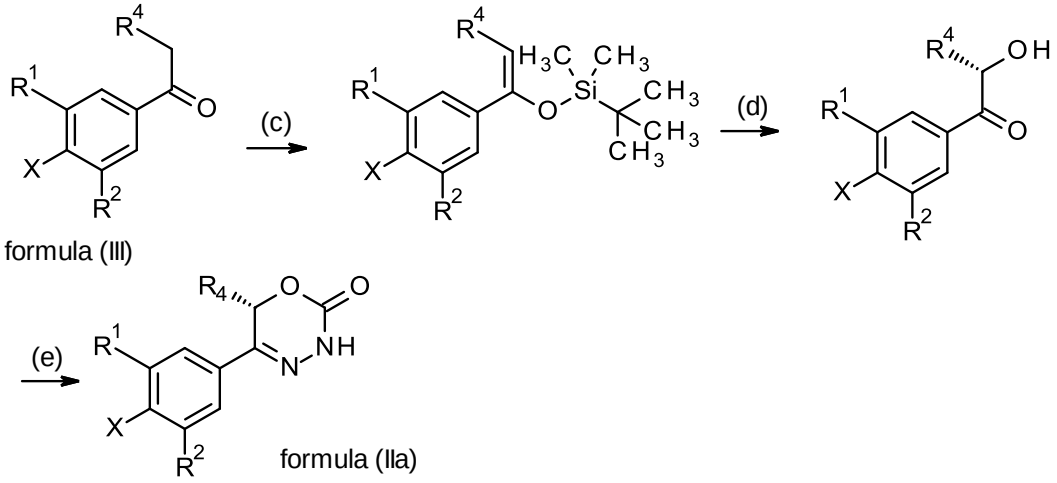
Etapa (h)

Un compuesto de la fórmula (V), ácido acético y bromo, bromuro de hidrógeno se hacen reaccionar durante 18 horas, a temperatura ambiente.

Los compuestos resultantes de la fórmula general (I), si contienen centros quirales, se pueden separar opcionalmente mediante cromatografía quiral para obtener enantiómeros o diastereómeros individuales.

Ruta 3: Síntesis estereoselectiva de compuestos intermedios de la fórmula (IIa), en

la cual R^4 es diferente de hidrógeno



Esquema 5

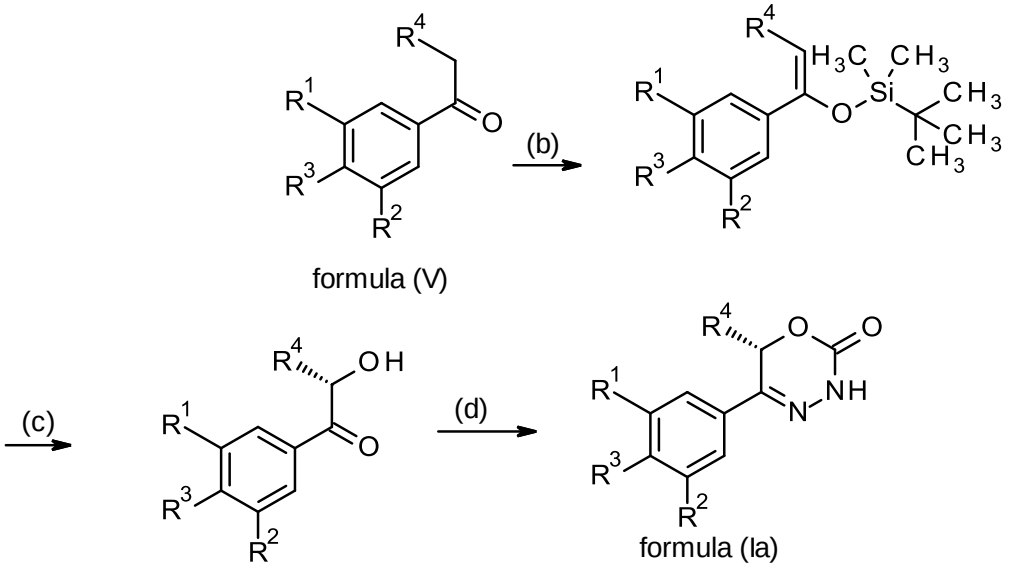
Esquema 5: La ruta estereoselectiva para la preparación de compuestos intermedios de la fórmula (IIa), que constituye un subconjunto de compuestos intermedios de la fórmula (II), a partir de compuestos intermedios de la fórmula (III) en la cual R^1, R^2, y R^4 tienen el significado como se definió *supra*, con la condición de que R^4 sea diferente de hidrógeno.

(c) LiHMDS/THF, 1 hora, -78 °C, luego tBDMSCl (silano de *terc*-butildimetilcloro), -78 ºC a TA, 15h – 2d;

(d) AD-Mix-α, $CH_3SO_2NH_2$/tBuOH/agua, 0 ºC a TA 15 h – 2d;

(e) 1. $H_2NNHCOOCH_3$, HCl, MeOH; 2. NaOEt/EtOH o NaOMe/MeOH o NaH/EtOH;

Ruta 4: Síntesis estereoselectiva de compuestos de la fórmula (Ia)

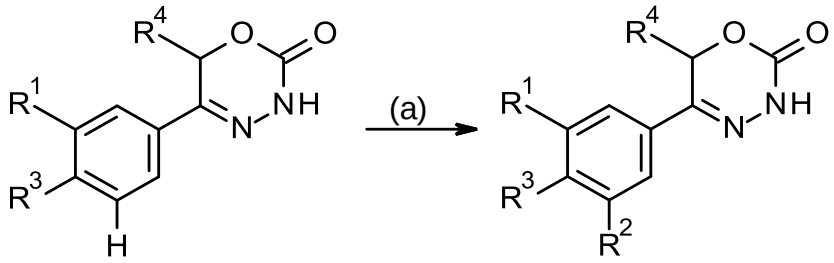


Esquema 6

Esquema 6: La ruta estereoselectiva para la preparación de compuestos de la fórmula (Ia), que constituye un subconjunto de la fórmula general (I), a partir de compuestos intermedios de la fórmula (V) en la cual R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen el significado como se definió *supra*, con la condición de que R^4 sea diferente de hidrógeno.

(b) LiHMDS/THF, 1 hora, -78 °C, luego tBDMSCl (silano de *terc*-butildimetilcloro), -78 ºC a TA, 15h – 2d;
(c) AD-Mix-□□ $CH_3SO_2NH_2$/tBuOH/agua, 0 ºC a TA, 15 h – 2d;
(d) 1. hidrazino-carboxilato de metilo, HCl (ac.)/MeOH, 60 ºC, 1 h; 2. NaOEt/EtOH o NaOMe/MeOH, TA, 1-2 h.

Ruta 5: Síntesis de compuestos de la fórmula (Ic)



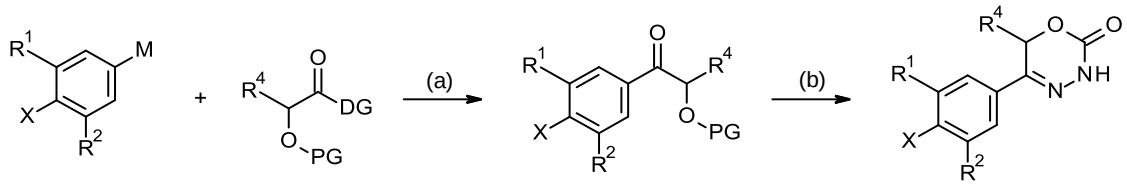
formula (Ib) formula (Ic)

Esquema 7

Esquema 7: Ruta para la preparación de compuestos de la fórmula (Ic) a partir de compuestos de la fórmula (Ib), en la cual R^1 y R^4 tienen el significado como se definió *supra*, y R^3 es NR^7R^8 o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros. Ambas fórmulas (Ib) y (Ic) constituyen subconjuntos de la fórmula general (I); los compuestos de la fórmula (Ib) están fácilmente disponibles de acuerdo con las otras rutas de síntesis que se discuten en este capítulo, y en la Sección Experimental a continuación.

(a) N-cloro succinimida (NCS, 1-cloro-pirrolidin-2,5-diona), THF, RT, 18h, o, NaOCl/HOAc, 10-15 ºC, 1-2 h;

Ruta 6: Síntesis alternativa de compuestos intermedios de la fórmula (II)



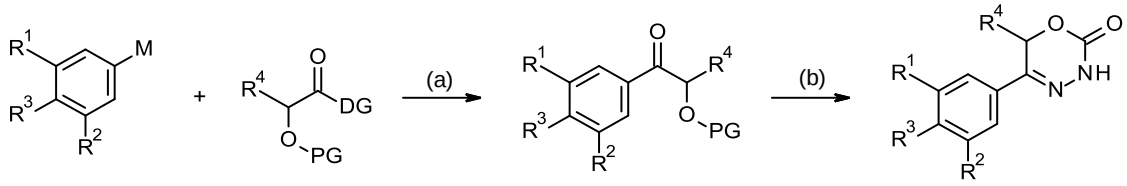
formula (VI) formula (VII) formula (II)

Esquema 8

Esquema 8: Ruta para la preparación de compuestos intermedios de la fórmula (II) a partir de compuestos de las fórmulas (VI) y (VII), en donde R^1, R^2 y R^4 tienen el significado como se definió *supra* y M es un grupo que contiene metal, como *por ejemplo* Li, o MgBr o MgCl; y X es F, Cl o Br; y DG es un grupo desplazable de compuestos de la fórmula (VII) con reactivos de la fórmula (VI), seleccionados de morfolinilo o $N(OCH_3)CH_3$ (amida de Weinreb); y PG es un grupo protector adecuado para grupos hidroxi, *por ejemplo* un grupo tri-(alquilo-C_1-C_4)-sililo como *por ejemplo* terc-butil-dimetilsililo. Los compuestos de las fórmulas (VI) y (VII) son conocidos por los expertos en la técnica y se pueden preparar fácilmente a partir de precursores disponibles en el comercio mediante métodos conocidos.

(a) THF, -20 ºC – 20 ºC, 1h - 24h, (b) 1. $H_2NNHCOOCH_3$, HCl, MeOH; 2. TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio), THF; 3. NaOEt/EtOH o NaOMe/MeOH;
Los compuestos de la fórmula (II) pueden convertirse en compuestos de la fórmula general (I) como se describió anteriormente en el contexto del Esquema 2.

Ruta 7: Síntesis alternativa de compuestos de la fórmula general (I)



formula (VIII) formula (VII) formula (I)

Esquema 9

Esquema 9: Ruta para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) a partir de compuestos de las fórmulas (VIII) y (VII), en donde R^1, R^2, R^3, y R^4 tienen el significado como se definió *supra* y M es un grupo que contiene metal, como *por ejemplo* Li, o MgBr

o MgCl; y DG es un grupo desplazable de compuestos de la fórmula (VII) mediante reactivos de la fórmula (VIII), seleccionados de morfolinilo o $N(OCH_3)CH_3$ (amida de Weinreb); y PG es un grupo protector adecuado para grupos hidroxi, *por ejemplo* un grupo tri-(alquilo-C_1-C_4)-sililo como *por ejemplo* terc-butil-dimetilsililo. Los compuestos de las fórmulas (VIII) y (VII) son conocidos por los expertos en la técnica y se pueden preparar fácilmente a partir de precursores disponibles en el comercio mediante métodos conocidos.

(a) THF, -20 ºC – 20 ºC, 1h - 24h, (b) 1. $H_2NNHCOOCH_3$, HCl, MeOH; 2. TBAF, THF; 3. NaOEt/EtOH o NaOMe/MeOH;

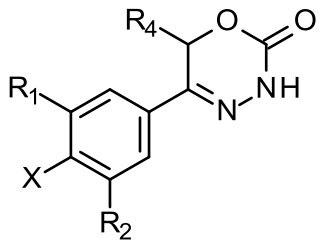
Algunos aspectos adicionales de la invención son las rutas de síntesis de acuerdo con los esquemas 1 a 9 anteriores, por lo cual R^x y/o R^7/R^8 respectivamente se definen análogamente como se describió *supra*, se limitan de acuerdo con las reivindicaciones 2 a 7.

La presente invención proporciona además procedimientos de preparación de compuestos de la presente invención de la fórmula general (I), dichos procedimientos comprenden las etapas descritas en la Sección Experimental del presente.

La presente invención en especial proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula general (I) como se definió *supra*, dicho procedimiento comprende

YA SEA

la etapa A para permitir que un compuesto intermedio de la fórmula general (II) :



(II),

en la cual

X es Cl, Br, I, o un grupo seleccionado de (alquilsulfonilo-C_1-C_4)oxi, (fluoroalquilsulfonilo-C_1-C_4)oxi y (fenilsulfonil)oxi, el fenilo presente en (fenilsulfonil)oxi opcionalmente se sustituye con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada uno de ellos

seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4 y alcoxi-C_1-C_4;

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;R^4 se selecciona de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3;

reaccione

en condiciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición tales como *por ejemplo* acoplamientos Suzuki, acoplamientos Negishi, acoplamientos Kumada, acoplamientos Stille,

preferentemente acoplamientos Suzuki, permitiendo que dicho compuesto intermedio de la fórmula (II) reaccione con un compuesto de organoboro seleccionado de

un ácido borónico de la fórmula (IIIa)

$(R^x)B(OH)_2$

(IIIa),

un éster borónico de la fórmula

$(R^x)B(OR^Y)_2$

(IIIb),

y una sal de tetrafluoroborato de la fórmula

$(R^x)BF_4$

(IIIc),

por lo cual

R^x es un grupo alquilo-C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi-C_1-C_4, y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; preferentemente un grupo metilo que está opcionalmente sustituido con un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

un grupo alquenilo-C_2-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi-C_1-C_4,

un grupo cicloalquenilo-C_5-C_9, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi,

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos que independientemente se seleccionan de –O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, y -NR^9-,

y dicho grupo heterocicloalquilo además comprende opcionalmente un grupo puente seleccionado de –O-, -NR^9-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -NR^9-CH_2-, y -CH_2-NR^9-;

y dicho grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno,dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno;

un grupo oxo(=O) ;

un grupo ciano;

un grupo hidroxi;

un grupo alquilo-C_1-C_3, que además está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi;

un grupo haloalquilo-C_1-C_3;

un grupo alcoxi-C_1-C_3;

un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

un grupo C(O)NR^5R^6 y

un grupo NR^5R^6,un grupo heterocicloalquilo de 5 a 9 miembros que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo (=O), un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo -C(O)R^5R^6 y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

R^y es alquilo-C_1-C_6, o los dos residuos R^y juntos son un grupo alquileno-C_2-C_6, preferentemente –$C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$- para formar un éster de pinacol,

en presencia de una base, en un modo de realización preferido, carbonato de potasio o acetato de potasio,

un catalizador de paladio seleccionado de:

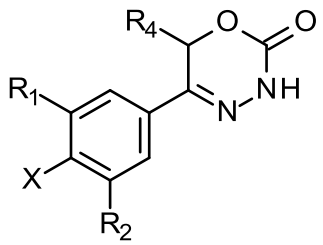
diclorobis(trifenilfosfina)paladio, tetrakistrifenilfosfinapaladio(0), acetato/trisciclohexilfosfina de paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio, cloruro de bis(difenilfosfinaferrocenil)paladio(II), dímero de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)paladio, (1,3-dimesitil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ilideno)paladio de alil(cloro), acetato/diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)fosfina de paladio(II), aducto de monodiclorometano de cloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), acetato de paladio (II), (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), o cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), como un modo de realización preferido cloro(2-diciclohexilfosphino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II),

y, opcionalmente, un ligando adicional tal como *por ejemplo* 2-(diciclohexilfosfino)-2’,4’,6’-triisopropilbifenil,

o

dicho procedimiento comprende

la etapa B para permitir que un compuesto intermedio de la fórmula general (II) :



(II),

en la cual

R^4 posee el significado como se definió *supra*,

X es F o Cl, con la condición de que si X es Cl, R^1 o R^2 no pueden ser F; preferentemente X es F;

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3; preferentemente R^1 se selecciona de un átomo de flúor, un grupo ciano y un grupo $–CF_3$, y con la condición de que si X es Cl, R^1 no puede ser un átomo de flúor; más preferentemente, R^1 es $–CF_3$;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógenoy un átomo de halógenocon la condición de que si X es Cl, R^2 no puede ser un átomo de flúor; más preferentemente, R^2 es hidrógeno;con la condición adicional que al menos uno de R^1 y R^2 ejerza un efecto de extracción de electrones;

R^4 se selecciona de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3;

reaccione con

una amina correspondiente, opcionalmente como una base libre o como una sal, como *por ejemplo* una sal de hidrocloruro, seleccionada de HNR^7R^8 y una amina cíclica que presenta un N-H como un átomo del anillo, dicha amina cíclica se selecciona de un heterocicloalcano de 3 a 9 miembros, un heterocicloalcano de 3 a 9 miembros parcialmente insaturado y un heteroareno que contiene un N-H como átomo del anillo, respectivamente,

en la cual

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6,

que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidoxi, un grupo $C(O)NR^5R^6$, y un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (= O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3, o un grupo oxo (=O),un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-NR^5-C_1-C_5,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

un heterocicloalcano de 3 a 9 miembros que contiene un N-H como un átomo del anillo ha de entenderse como una amina cíclica correspondiente a un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros como se definió para R^3 *supra*, con la condición de que contenga un N-H como átomo del anillo,

un heterocicloalcano de 3 a 9 miembros parcialmente insaturado que contiene un N-H como un átomo del anillo ha de entenderse como una amina cíclica correspondiente a un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros parcialmente insaturado, como se definió para R^3 *supra*, con la condición de que contenga un N-H como átomo del anillo, y

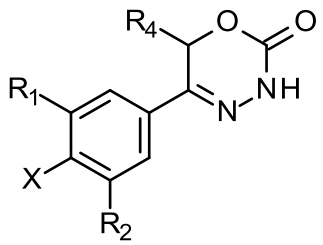
un heteroareno que contiene un N-H como un átomo del anillo ha de entenderse como una amina cíclica correspondiente a un grupo heteroarilo como se definió para R^3 *supra*, con la condición de que contenga un N-H como átomo del anillo,

opcionalmente en presencia de una base, y opcionalmente en presencia de un disolvente inerte, y a una temperatura que varía de temperatura ambiente a 160 ºC,

o

dicho procedimiento comprende

la etapa C para permitir que un compuesto intermedio de la fórmula general (II) :



(II),

en la cual

X es Cl, Br, I, o un grupo seleccionado de (alquilsulfonilo-C_1-C_4)oxi, (fluoroalquilsulfonilo-C_1-C_4)oxi y (fenilsulfonil)oxi, el fenilo presente en (fenilsulfonil)oxi opcionalmente se sustituye con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada uno de ellos seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4 y alcoxi-C_1-C_4;

R^1 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3;

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;R^4 se selecciona de un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo-C_1-C_3;

reaccione con

una amina correspondiente, opcionalmente como una base libre o como una sal, como *por ejemplo* una sal de hidrocloruro, seleccionada de HNR^7R^8 y amina cíclica que presenta un N-H como un átomo del anillo, dicha amina cíclica se selecciona de un heterocicloalcano de 3 a 9 miembros, un heterocicloalcano de 3 a 9 miembros parcialmente insaturado y un heteroareno que contiene un N-H como átomo del anillo, respectivamente,

en la cual

R^7 /R^8 se seleccionan independientemente de

un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^7 = R^8 = el hidrógeno esté excluido,

un grupo alquilo-C_1-C_6,

que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatrosustituyentes y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidoxi, un grupo $C(O)NR^5R^6$, y un grupo NR^5R^6,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentesy dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo oxo (= O), un grupo hidroxiy un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3, o un grupo oxo (=O),un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-O-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-S-C_1-C_5,

un grupo alquileno-C_1-C_5-alquilo-NR^5-C_1-C_5,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_6que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembrosque está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi,

un heterocicloalcano de 3 a 9 miembros que contiene un N-H como un átomo del anillo ha de entenderse como una amina cíclica correspondiente a un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros como se definió para R^3 *supra*, con la condición de que contenga un N-H como átomo del anillo,

un heterocicloalcano de 3 a 9 miembros parcialmente insaturado que contiene un N-H como un átomo del anillo ha de entenderse como una amina cíclica correspondiente a

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros parcialmente insaturado, como se definió para R^3 *supra*, con la condición de que contenga un N-H como átomo del anillo, y

un heteroareno que contiene un N-H como un átomo del anillo ha de entenderse como una amina cíclica correspondiente a un grupo heteroarilo como se definió para R^3 *supra*, con la condición de que contenga un N-H como átomo del anillo,

en presencia de una base, y de un catalizador de paladio, como *por ejemplo* tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), un ligando, como *por ejemplo* 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, en un disolvente inerte, y en presencia de un disolvente inerte, y a una temperatura que varía de 60 ºC a 160 ºC,

para obtener un compuesto de la fórmula (I) mediante el uso de una de dichas etapas.

Algunos aspectos adicionales de la invención son los procedimientos A, B o C descritos anteriormente, comenzando con un compuesto de la fórmula general (II) y proporcionando dos rutas alternativas adicionales por las cuales R^x y/o R^7/R^8 se definen análogamente como se describió *supra*, pero se limitan de acuerdo con las reivindicaciones 2 a 7 o cualquiera de los siguientes modos de realización.

En algunos aspectos, la invención proporciona procedimientos para preparar un compuesto de la fórmula general (I) como se describió anteriormente, dichos métodos comprenden

para el compuesto (II): R^1 es trifluorometilo y R^2 es un átomo de hidrógeno,

para la etapa A:

Se usan las condiciones de acoplamiento Suzuki y el catalizador de paladio es cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), y el ligando es 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo y/o

Para la etapa B:

dos residuos R^y juntos son $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ para formar un éster de pinacol, la base es carbonato de potasio o acetato de potasio, y/o

para la etapa C:

el catalizador de paladio es tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y el ligando es 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno.

En algunos aspectos, la invención proporciona un procedimiento como se describe anteriormente

en donde

para el compuesto (II): R^1 es trifluorometilo y R^2 es un átomo de hidrógeno,
para la etapa A:

Se usan las condiciones de acoplamiento Suzuki y el catalizador de paladio es cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), y el ligando es 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo y/o

Para la etapa B:

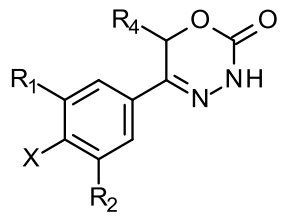
dos residuos R^y juntos son $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ para formar un éster de pinacol, la base es carbonato de potasio o acetato de potasio, y/o

para la etapa C:

el catalizador de paladio es tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y el ligando es 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno.

En especial la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, dicho procedimiento comprende

la etapa A para permitir que un compuesto intermedio de la fórmula general (II)



(II),

en la cual R^1, R^2 y R^4 poseen el significado definido para el compuesto de la fórmula general (I) *supra* y X=F, Cl, Br, I

reaccione

a) si X=Cl, Br, I, y con el requisito previo que R^1/R^2 no sea Cl, Br, I,

en condiciones de acoplamiento catalizado transmetal, como *por ejemplo* acoplamientos Suzuki, acoplamientos Negishi, acoplamientos Kumada, acoplamientos Stille,

pero preferentemente acoplamientos Suzuki con un ácido borónico de la fórmula

$(R^x)B(OH)_2$

(IIIa)

por la cual R^x es

un grupo alquenilo-C_2-C_6,

un grupo cicloalquilo-C_5-C_6 que de manera opcional está parcialmente insaturado,

un grupo heterocicloalquilo-C_3-C_7, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo hidroxi, un grupo NR^5R^6, un grupo haloalquilo-C_1-C_3 y un grupo haloalcoxi-C_1-C_3,

un grupo heterocicloalquilo-C_5-C_7 que está parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un grupo oxo, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo -$C(O)R^5R^6$ y un átomo de halógeno,

un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo haloalcoxi-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6;

y un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y cada sustituyente se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo ciano, un grupo haloalquilo-C_1-C_3, un grupo alcoxi-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo NR^5R^6, con la condición de que dicho grupo heteroarilo monocíclico no sea un grupo piridin-4-ilo;

o un éster borónico de la fórmula

$(R^x)B(OR^Y)_2$

(IIIb)

en donde R^x es como se definió para el ácido borónico *supra* y R^y es alquilo-C_1-C_6, o los dos residuos R^y juntos forman un éster de pinacol, u otros ésteres borónicos adecuados empleados en esta reacción por los expertos en la técnica / carbonato de potasio / a catalizador de paladio de la siguiente lista:

diclorobis(trifenilfosfina)paladio, tetrakistrifenilfosfinapaladio(0), acetato/trisciclohexilfosfina de paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio, cloruro de bis(difenilfosfinaferrocenil)paladio(II), dímero de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)paladio, (1,3-dimesitil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ilideno)paladio de alil(cloro), acetato/diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)fosfina de paladio(II), aducto de monodiclorometano de cloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-

1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), o (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), como un modo de realización preferido cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II).

, a fin de obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde R^3 es R^x

o

b) si X=F, y con el requisito previo que R^1/R^2 ejerce, al menos parcialmente, efecto de extracción de electrones, preferencialmente R^1 es F, CF_3, CN, y R^2 es F o CF_3, incluso más particularmente R^1 es F o CF_3, R^2=H, F

reaccione con

HNR^7R^8

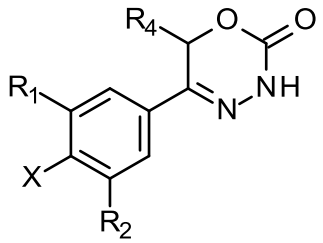
en donde R^7 y R^8 tienen los significados que se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-7,

opcionalmente en presencia de una base, y también de manera opcional en presencia de un disolvente inerte, y calentando hasta la temperatura de ebullición de la presente base o del presente disolvente, preferentemente TA-150 ºC para obtener un compuesto de la fórmula (I).

Un disolvente adecuado para los procedimientos anteriores es un disolvente inerte como conoce la persona experta, como por ejemplo dimetilformamida, o mezclas de dioxano/agua o cualquier disolvente divulgado en la sección de ejemplos.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos intermedios que son útiles para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) *supra*.

En especial, la invención proporciona los compuestos intermedios de la fórmula general (II) :



(II),

en la cual R^1, R^2 y R^4 tienen el significado definido para el compuesto de la fórmula general (I) *supra* y X=F, Cl, Br, I con la condición de que si X=Cl, Br, I, R^1/R^2 no sea Cl, Br, I.

En especial, la invención proporciona los compuestos intermedios de la fórmula general (II), en la cual R^1 se selecciona de un átomo de flúor, un grupo ciano, un grupo OCF_3 y $-CF_3$, R^2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, preferentemente el grupo metilo tiene una configuración-(S)Más particularmente, la invención proporciona los compuestos intermedios de la fórmula general (II), en la cual R^1 se selecciona de un átomo de flúor, un grupo ciano, y un grupo trifluorometilo, R^2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Más particularmente, la invención proporciona los compuestos intermedios de la fórmula general (II), en la cual R^1 es un átomo de flúor o un grupo trifluorometilo, R^2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Incluso más particularmente, la invención proporciona los compuestos intermedios de la fórmula general (II), en la cual R^1 es un grupo trifluorometilo, R^2 es un átomo de hidrógeno, y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metiloEn especial, la invención además proporciona los compuestos intermedios de la fórmula general (II) en el especial el intermedio 63, el intermedio 64, el intermedio 76, el intermedio 65, el intermedio 73, el intermedio 66, el intermedio 68, y el intermedio 74como se ejemplifica en la sección experimental.

Además, la invención proporciona los compuestos intermedios de la fórmula general (II) en especial el intermedio 50, el intermedio 57, el intermedio 63, el intermedio 64, el intermedio 65, el intermedio 66, el intermedio 68, el intermedio 73, el intermedio 74, el intermedio 75 y el intermedio 76 como se ejemplifica en la sección experimental.

Además, la invención proporciona los compuestos intermedios de la fórmula general (II) en especial el intermedio 49, el intermedio 51, el intermedio 57, el intermedio 58, el intermedio 62, el intermedio 63, el intermedio 64, el intermedio 65, el intermedio 66, el intermedio 68, el intermedio 73, el intermedio 74, el intermedio 75, el intermedio 76 y el intermedio 78 como se ejemplifica en la sección experimental.

Incluso más particularmente, la invención proporciona los compuestos intermedios de la fórmula general (II) en especial el intermedio 50, el intermedio 57, el intermedio 64, el intermedio 66, el intermedio 74, el intermedio 75.

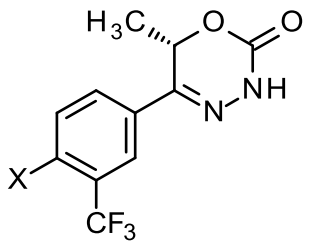
En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos intermedios de la fórmula general (II), en especial el intermedio 64, el intermedio 66, el intermedio 74 y el intermedio 75.

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos intermedios de la fórmula general (II), en especial el intermedio 64, el intermedio 74 y el intermedio 75.

Un aspecto de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I), dicho método comprende

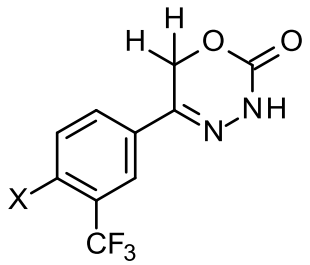
YA SEA

la etapa A para permitir que un compuesto intermedio de la fórmula (IIb) :



(IIb),

o un compuesto intermedio de la fórmula (IIc)



(IIc),

en la cual X se selecciona de Cl, Br e I

reaccione, en una reacción de acoplamiento Suzuki,

con un ácido borónico de la fórmula (IIId)

$(R^x)B(OH)_2$

(IIId),

por lo cual R^x se selecciona de
un grupo fenilo que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de flúor y un átomo de cloro,
un grupo pirazolilo que está sustituido con un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo, y
un grupo piridilo, que está sustituido con un grupo NH_2,

o

con un éster borónico de la fórmula

$(R^x)B(OR^Y)_2$

(IIIe),

en donde R^x es como se definió para el ácido borónico de la fórmula (IIId) *supra*, y R^y es alquilo-C_1-C_6, o los dos residuos R^y juntos forman un grupo alquileno-C_2-C_6, preferentemente $–C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ para formar un éster de pinacol,

en presencia de una base, preferentemente carbonato de potasio, y de un catalizador de paladio seleccionado de:

diclorobis(trifenilfosfina)paladio, tetrakistrifenilfosfinapaladio(0), acetato/trisciclohexilfosfina de paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio, cloruro de bis(difenilfosfinaferrocenil)paladio(II), dímero de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)paladio, (1,3-dimesitil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ilideno)paladio de alil(cloro), acetato/diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)fosfina de paladio(II), aducto de monodiclorometano de cloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), y (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II),
como un modo de realización preferido cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II),

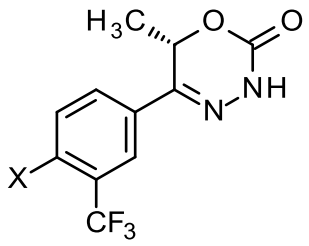
opcionalmente en presencia de un ligando adicional, preferentemente 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil, en presencia de un disolvente, preferentemente dioxano agua o una mezcla de los mismos, a una temperatura que varía desde los 80 ºC hasta los 120 ºC,

para obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde R^1 es un grupo trifluorometilo, R^2 es un átomo de hidrógeno, R^3 es R^x como se definió anteriormente para la fórmula (IIId) y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

O

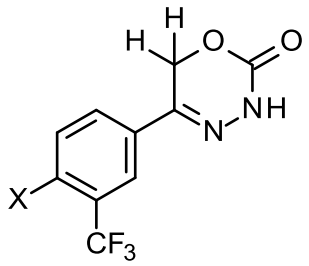
dicho procedimiento comprende

la etapa B para permitir que un compuesto intermedio de la fórmula (IIb) :



(IIb),

o dicho compuesto intermedio de la fórmula (IIc)



(IIc),

en la cual X es un átomo de flúor,

reaccione con una amina HNR^7R^8

en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, y R^8 es un grupo 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo o un grupo 2-metoxietilo,
o con un 1*H*-pirazolo que está sustituido con un grupo trifluorometilo y sin sustituir en N-1,

opcionalmente en presencia de una base, preferentemente carbonato de cesio, y también de manera opcional en presencia de un disolvente inerte, preferentemente DMF, y calentando hasta la temperatura de ebullición de la presente base o del presente disolvente, preferentemente TA-150 ºC

a fin de obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde

R^1 es un grupo trifluorometilo, R^2 es un átomo de hidrógeno,

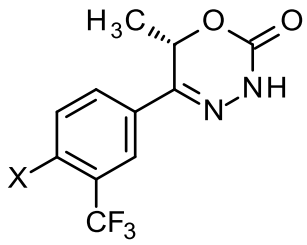
R^3 es un grupo NR^7R^8, por lo cual R^7 es hidrógeno y R^8 es 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-metoxietilo,
o R^3 es un grupo 1*H*-pirazol-1-ilo, que está sustituido con un grupo trifluorometilo,

y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

O

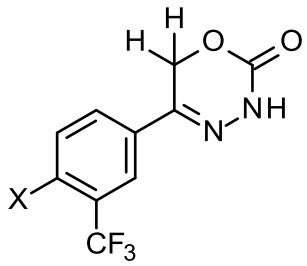
dicho procedimiento comprende

la etapa C para permitir que un compuesto intermedio de la fórmula (IIb) :



(IIb),

o dicho compuesto intermedio de la fórmula (IIc)



(IIc),

en la cual X es un átomo de cloro,

reaccione con

una amina, que es una amina cíclica, en un modo de realización preferido se selecciona de 3-hidroxi-3-metilazetidina, 3,3-difluoroazetidina, 4,4-difluoropiperidina y 3-(trifluorometil)-1H-pirazol, como una base libre o como sal de hidrocloruro,

en presencia de una base, en un modo de realización preferido fosfato de potasio, un catalizador de paladio, preferentemente tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), un ligando, en un modo de realización preferido 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo y en presencia de un disolvente inerte, en un modo de realización preferido 1,4-dioxano, a una temperatura que varía desde los 80 ºC hasta los 120 ºC,

a fin de obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde

R^1 es un grupo trifluorometilo, R^2 es un átomo de hidrógeno,

R^3 es un grupo seleccionado de 3-hidroxi-3-metilazetidin-1-ilo y 3,3-difluoroazetidin-1-ilo-,

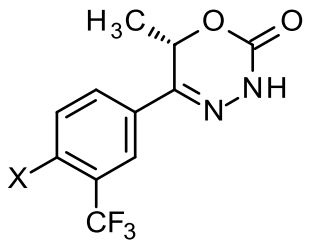
y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I),

dicho procedimiento comprende

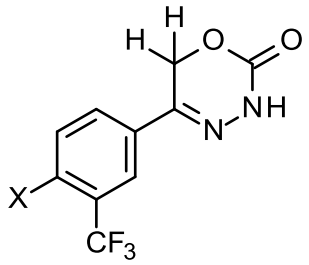
YA SEA

la etapa A para permitir que un compuesto intermedio de la fórmula (IIb) :



(IIb),

o un compuesto intermedio de la fórmula (IIc)



(IIc),

en la cual X se selecciona de Cl, Br e I

reaccione, en una reacción de acoplamiento Suzuki,

con un ácido borónico de la fórmula (IIId)

$(R^x)B(OH)_2$

(IIId),

por lo cual R^x se selecciona de
un grupo fenilo que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6, un grupo heteroarilo que está sustituido con un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo-C_1-C_3-, un grupo haloalquilo-C_1-C_3 y un grupo NR^5R^6,

o

con un éster borónico de la fórmula

$(R^x)B(OR^Y)_2$

(IIIe),

en donde R^x es como se definió para el ácido borónico de la fórmula (IIId) *supra*, y R^y es alquilo-C_1-C_6, o los dos residuos R^y juntos forman un grupo alquileno-C_2-C_6, en un modo de realización preferido $–C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ para formar un éster de pinacol,

en presencia de una base, preferentemente carbonato de potasio, y de un catalizador de paladio seleccionado de:
diclorobis(trifenilfosfina)paladio, tetrakistrifenilfosfinapaladio(0), acetato/trisciclohexilfosfina de paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio, cloruro de bis(difenilfosfinaferrocenil)paladio(II), dímero de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)paladio, (1,3-dimesitil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ilideno)paladio de alil(cloro), acetato/diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)fosfina de paladio(II), aducto de monodiclorometano de cloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), y (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), como un modo de realización preferido cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II),

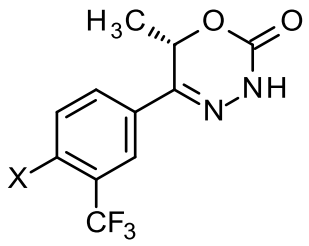
opcionalmente en presencia de un ligando adicional, tal como *por ejemplo* 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil, en presencia de un disolvente, tal como *por ejemplo* dioxano agua o una mezcla de los mismos, a una temperatura que varía desde los 80 ºC hasta los 120 ºC,

para obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde R^1 es un grupo trifluorometilo, R^2 es un átomo de hidrógeno, R^3 es R^x como se definió anteriormente para la fórmula (IIId) y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

O

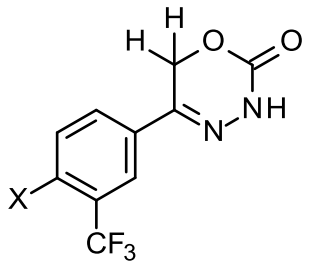
dicho procedimiento comprende

la etapa B para permitir que un compuesto intermedio de la fórmula (IIb) :



(IIb),

o dicho compuesto intermedio de la fórmula (IIc)



(IIc),

en la cual X es un átomo de flúor,

reaccione con una amina HNR^7R^8

en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, y R^8 se selecciona de

un grupo alquilo-C_1-C_6, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente y dicho sustituyente se selecciona independientemente de

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi,

un grupo alcoxi-C_1-C_3,

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7 que además está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes y dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3, un grupo hidroxi y un grupo hidroxialquilo-C_1-C_3;

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de –O-, -S- y $-NR^9$-, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3, o un grupo oxo (=O);

un grupo heteroarilo, que además está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo-C_1-C_3;

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7 que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o un grupo alquilo-C_1-C_3 y

un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dicho sustituyente se selecciona independientemente de un grupo alquilo-C_1-C_3 y un grupo hidroxi.y porta un átomo de nitrógeno no sustituido en N-1,

opcionalmente en presencia de una base, tal como *por ejemplo* carbonato de cesio, y también de manera opcional en presencia de un disolvente inerte, tal como *por ejemplo* DMF, y calentando hasta la temperatura de ebullición de la presente base o del presente disolvente, preferentemente TA-150 ºC

a fin de obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde

R^1 es un grupo trifluorometilo, R^2 es un átomo de hidrógeno,

R^3 es un grupo NR^7R^8, por lo cual R^7 es hidrógeno y R^8 es como se definió anteriormente,

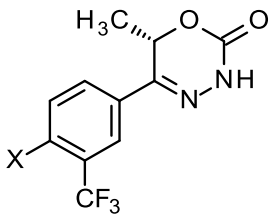
y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I),

dicho procedimiento comprende

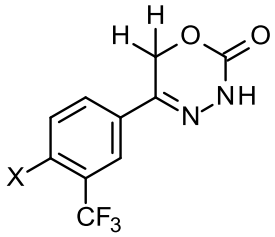
YA SEA

la etapa A para permitir que un compuesto intermedio de la fórmula (IIb) :



(IIb),

o un compuesto intermedio de la fórmula (IIc)



(IIc),

en la cual X se selecciona de Cl, Br e I

reaccione, en una reacción de acoplamiento Suzuki,

con un ácido borónico de la fórmula (IIId)

$(R^x)B(OH)_2$

(IIId),

por lo cual R^x se selecciona de
un grupo fenilo que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de flúor y un átomo de cloro,
un grupo pirazolilo que está sustituido con un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo, y
un grupo piridilo, que está sustituido con un grupo NH_2,

o

con un éster borónico de la fórmula

$(R^x)B(OR^Y)_2$

(IIIe),

en donde R^x es como se definió para el ácido borónico de la fórmula (IIId) *supra*, y R^y es alquilo-C_1-C_6, o los dos residuos R^y juntos forman un grupo alquileno-C_2-C_6, en un modo de realización preferido –$C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$- para formar un éster de pinacol,

en presencia de una base, preferentemente carbonato de potasio, y de un catalizador de paladio seleccionado de:

diclorobis(trifenilfosfina)paladio, tetrakistrifenilfosfinapaladio(0), acetato/trisciclohexilfosfina de paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio, cloruro de bis(difenilfosfinaferrocenil)paladio(II), dímero de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)paladio, (1,3-dimesitil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ilideno)paladio de alil(cloro), acetato/diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)fosfina de paladio(II), aducto de monodiclorometano de cloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), y (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), como un modo de realización preferido cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II),

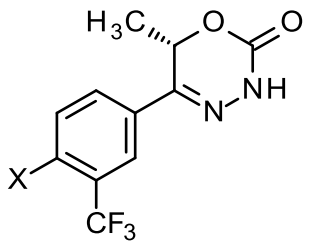
opcionalmente en presencia de un ligando adicional, tal como *por ejemplo* 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil, en presencia de un disolvente, tal como *por ejemplo* dioxano agua o una mezcla de los mismos, a una temperatura que varía desde los 80 ºC hasta los 120 ºC,

para obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde R^1 es un grupo trifluorometilo, R^2 es un átomo de hidrógeno, R^3 es R^x como se definió anteriormente para la fórmula (IIId) y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

O

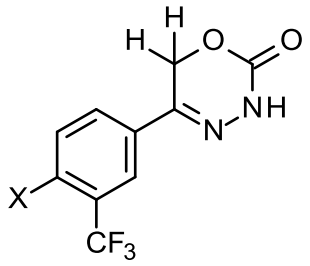
dicho procedimiento comprende

la etapa B para permitir que un compuesto intermedio de la fórmula (IIb) :



(IIb),

o dicho compuesto intermedio de la fórmula (IIc)



(IIc),

en la cual X es un átomo de flúor,

reaccione con una amina HNR^7R^8

en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, y R^8 es un grupo 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo o un grupo 2-metoxietilo,

o con un 1*H*-pirazolo que está sustituido con un grupo trifluorometilo y sin sustituir en N-1,

opcionalmente en presencia de una base, tal como *por ejemplo* carbonato de cesio, y también de manera opcional en presencia de un disolvente inerte, tal como *por ejemplo*

DMF, y calentando hasta la temperatura de ebullición de la presente base o del presente disolvente, preferentemente TA-150 ºC

a fin de obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde

R^1 es un grupo trifluorometilo, R^2 es un átomo de hidrógeno,

R^3 es un grupo NR^7R^8, por lo cual R^7 es hidrógeno y R^8 es 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-metoxietilo,
o R^3 es un grupo 1*H*-pirazol-1-ilo, que está sustituido con un grupo trifluorometilo,

y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de dicho compuesto intermedio de las fórmulas (II), (IIa) y (IIb) como se definió *supra* para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) como se definió *supra*.

La presente invención proporciona los compuestos intermedios que se divulgan en la Sección de Ejemplos del presente texto, *infra*.

La presente invención proporciona cualquier subcombinación dentro de cualquier modo de realización o aspecto de la presente invención de compuestos intermedios de la fórmula general (I), *supra*.

Los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención se pueden convertir en cualquier sal, preferentemente sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el presente, mediante cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica. De manera similar, cualquier sal de un compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre, mediante cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica.

UTILIDAD

Los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención demuestran un espectro farmacológico valioso de acción, que no se pudo predecir. Sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención modulan eficazmente PDE3A y, por lo tanto, dichos compuestos se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, en especial enfermedades hiperproliferativas, incluso más particularmente enfermedades de cáncer en humanos y animales. Más particularmente, los compuestos de la fórmula (I) son adecuados para el tratamiento de un paciente que tiene un cáncer que es sensible al tratamiento con un modulador del complejo de fosfodiesterasa 3A/B (PDE3A/B)-SLF12 al detectar la coexpresión de polinucleótidos o polipéptidos de *PDE3A* y/o PDE3B y *Schlafen 12* (*SLFN12*) y/o ARNm de SLFN12L y/o una falta de disminución

en la expresión de polinucleótidos o polipéptidos del ARNm de *CREB3L1* en una célula cancerosa derivada de tales pacientes.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, *etc*., la proliferación celular y/o la división celular y/o producir apoptosis. Este procedimiento comprende administrar a un mamífero que lo necesite, incluyendo un humano, una cantidad de un compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster del mismo, que es eficaz para tratar la enfermedad.

Los presentes compuestos de la fórmula (I) pueden además mostrar propiedades fisicoquímicas mejoradas y/o propiedades farmacológicas de seguridad mejoradas.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la invención son compuestos de la fórmula (I) que muestra propiedades fisicoquímicas mejoradas en comparación con los compuestos del estado de la técnica.

Otro aspecto de la invención son aquellos compuestos de la fórmula (I) que muestran propiedades farmacológicas de seguridad mejoradas.

Otras definiciones

Por "alteración" ha de entenderse un cambio (aumento o disminución) de los niveles de expresión o actividad de un gen o polipéptido como se detecta mediante métodos convencionales conocidos como los descritos en el presente. Tal como se utiliza en el presente, en un modo de realización una alteración incluye un cambio de aproximadamente el 10% en los niveles de expresión, preferentemente un cambio de aproximadamente el 25%, más preferentemente un cambio de aproximadamente el 40%, y lo más preferentemente un cambio de aproximadamente el 50% o superior (*por ejemplo*, 60% o superior, 70% o superior, 80% o superior, 90% o superior) en los niveles de expresión. En ciertos modos de realización, una alteración incluye un cambio del 10% o inferior (incluido el 10%) en los niveles de expresión, preferentemente un cambio del 25% o inferior (incluido el 25%), más preferentemente un cambio del 40% o inferior (incluido el 40%), y lo más preferentemente un 50% o inferior (incluido el 50%) o un cambio superior en los niveles de expresión. En otros modos de realización, una alteración incluye un cambio del 9% al 11% (incluido el 9% y el 11%) en los niveles de expresión, preferentemente un cambio del 10% al 25% (incluido el 10% y el 25%), más preferentemente un cambio del 25% al 40% (incluido el 25% y el 40%), y lo más preferentemente un cambio del 40% al 50% (incluido el 40% y el 50%) o un cambio superior al 50% (incluido el 50%) en los niveles de expresión. En otros modos de

realización, una alteración incluye un cambio del 9% al 11% (incluido el 9% y el 11%) en los niveles de expresión, preferentemente un cambio del 22% al 28% (incluido el 22% y el 28%), más preferentemente un cambio del 35% al 45% (incluido el 35% y el 45%), y lo más preferentemente un cambio del 45% al 55% (incluido el 45% y el 55%) o un cambio superior o igual al 55% en los niveles de expresión

Por "fragmento" ha de entenderse una porción de un polipéptido o molécula de ácido nucleico. Esta porción contiene, preferentemente, al menos aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, o aproximadamente 90% de la longitud completa de la molécula o polipéptido de ácido nucleico de referencia. En ciertos modos de realización, esta porción contiene, preferentemente, al menos el 9% y el 11% (incluido el 9% y el 11%), el 18% y el 22% (incluido el 18% y el 22%), el 27% y el 33% (incluido el 27% y el 33%), el 36% y el 44% (incluido el 36% y el 44%), el 45% y el 55% (incluido el 45% y el 55%), el 54% y el 66% (incluido el 54% y el 66%), el 63% y el 77% (incluido el 63% y el 77%), el 72% y el 88% (incluido el 72% y el 88%) o el 81% y el 99% (incluido el 81% y el 99%) de la longitud completa de la molécula o polipéptido de ácido nucleico de referencia. Un fragmento puede contener aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 600, aproximadamente 700 , aproximadamente 800, aproximadamente 900 o aproximadamente 1000 nucleótidos o aminoácidos. En ciertos modos de realización, un fragmento puede contener 9-11, aproximadamente 18-22, 27-33, 36-44, 45-55, 54-66, 63-77, 72-88, 81-99, 90-110, 180-220, 270-330, 360-440, 450-550, 540-660, 630-770, 720-880, 810-990, o 900-1100 nucleótidos o aminoácidos (incluyendo para cada uno la limitación mencionada, por ejemplo, para "9-11 "significa que incluye 9 y 11.

Las "enfermedades hiperproliferativas hematopoyéticas" también conocidas como enfermedades mieloproliferativas incluyen, *por ejemplo*, policitemia vera, trombocitosis esencial, trombocitosis, mielofibrosis primaria y otras.

Las "enfermedades hiperproliferativas" incluyen, entre otras, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, enfermedades hiperproliferativas benignas, enfermedades hiperproliferativas hematopoyéticas (incluida policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis primaria), hiperplasia benigna de próstata (HPB), cáncer (especialmente tumores metastásicos o malignos, más específicamente tumores sólidos y tumores hematológicos).

Las "enfermedades hiperproliferativas benignas" incluyen, por ejemplo, endometriosis, leiomioma e hiperplasia benigna de próstata.

Por "marcador" o "biomarcador" ha de entenderse cualquier proteína o polinucleótido que tiene una alteración en el nivel de expresión o actividad (*por ejemplo*, a nivel de proteína o ARNm) que se relaciona con una afección o enfermedad. En modos de realización particulares, un marcador de la invención es un polipéptido o polinucleótido de PDE3A/PBE3B o SLFN12 o CREB3L1.

Por "modulador" ha de entenderse cualquier agente que se une a un polipéptido y modifica una función o actividad biológica del polipéptido. Un modulador incluye, sin limitación, agentes que reducen o eliminan una función o actividad biológica de un polipéptido (*por ejemplo*, un "inhibidor"). Por ejemplo, un modulador puede inhibir una actividad catalítica de un polipéptido. Un modulador incluye, sin limitación, agentes que aumentan o disminuyen la unión de un polipéptido a otro agente. Por ejemplo, un modulador puede fomentar la unión de un polipéptido a otro polipéptido. En algunos modos de realización, el modulador del polipéptido PDE3A/PDE3B es un compuesto de la fórmula (I).

Los "tumores sólidos" son *por ejemplo* aquellos cánceres de mama, cerebrales, del tracto digestivo, oculares, de cabeza y cuello, de hígado, de paratiroides, de órganos reproductores, de vías respiratorias, de piel, de tiroides, del tracto urinario y metástasis a distancia. Estas enfermedades también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

> Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, entre otros, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.
>
> Los ejemplos de “cáncer de cerebral” incluyen, entre otros, gliomas del tronco cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodermales y pineales.
>
> Los tumores del “tracto digestivo” incluyen, entre otros, cáncer anal, de colon, colorrectal, esofágico, vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, de intestino delgado, y de glándula salival.
>
> Los “cánceres oculares” incluyen, entre otros, melanoma y retinoblastoma.
>
> El “cáncer de cabeza y cuello” incluye, entre otros, cáncer de laringe, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, de labio y cavidad oral y células escamosas.
>
> Los ejemplos de “cáncer de hígado” incluyen, entre otros, carcinoma hepatocelular (carcinomas de célula hepática con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma de conducto biliar intrahepático) y colangio-carcinoma hepatocelular mixto.

Los ejemplos de cáncer del “tracto respiratorio” incluyen, entre otros, carcinoma de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, como así también adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los "órganos reproductivos" incluyen órganos reproductivos femeninos y masculinos.
Los “tumores de los órganos reproductores femeninos” incluyen, entre otros, cáncer de endometrio, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma de útero. Los “tumores de los órganos reproductores masculinos” incluyen, entre otros, cáncer de próstata y testicular.

El “cáncer de piel” incluye, entre otros, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno (melanoma), cáncer de piel de células Merkel, y cáncer de piel de tipo no melanoma.

Los “tumores del tracto urinario” incluyen, entre otros, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y papilar renal humano.

Los “linfomas” incluyen, entre otros, Linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los “sarcomas” incluyen, entre otros, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabdomiosarcoma.

Las “leucemias” incluyen, entre otras, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógenica crónica y leucemia de las células pilosas.

Por "sujeto" ha de entenderse un mamífero, que incluye, entre otros, un mamífero humano o no humano, como *por ejemplo* un bovino, equino, canino, ovino, o felino.

Tal como se utiliza en el presente, los términos "tratar", “que trata", "tratamiento" y similares se refieren a reducir o aliviar una enfermedad y/o síntomas asociados con la misma. Se apreciará que, aunque no se excluya, el tratamiento de una enfermedad o afección no requiere que la enfermedad, afección o síntomas asociados con la misma se eliminen por completo.

Todas las composiciones o procedimientos proporcionados en el presente se pueden combinar con una o más de otras composiciones y procedimientos que se proporcionan en el presente.

El término "tratar" o "tratamiento" como se indica a lo largo de este documento se usa convencionalmente, por ejemplo, para la administración o el cuidado de un sujeto con el

fin de combatir, aliviar, reducir, paliar, mejorar el estado de una enfermedad o trastorno, tal como *por ejemplo* un carcinoma. Estas enfermedades se han caracterizado bien en humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos y pueden tratarse administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en especial en la terapia y prevención, *es decir*, la profilaxis de enfermedades hiperproliferativas, más particularmente de enfermedades de cáncer, por ejemplo enfermedades hematológicas de cáncer, crecimiento tumoral y metástasis, en especial en tumores sólidos y enfermedades hematológicas de cáncer de todos los indicios y etapas con o sin tratamiento previo del tumor.

Generalmente, el uso de agentes quimioterapéuticos y/o agentes anticancerígenos en combinación con un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención servirá para:

1. producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquier agente solo,
2. prever la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,
3. proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado en el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias de agente único y algunas otras terapias combinadas,
4. proporcionar tratamiento para un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente en humanos,
5. proporcionar una mayor tasa de respuesta entre los pacientes tratados,
6. proporcionar un mayor tiempo de supervivencia entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia estándar,
7. proporcionar un tiempo más largo para la progresión del tumor, y/o
8. producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los agentes que se usan solos, en comparación con casos conocidos en donde otras combinaciones de agentes cancerígenos producen efectos antagónicos.

En otro aspecto, la célula está *in vitro*. En otro modo de realización, la célula está *in vivo*.

Opcionalmente, un agente terapéutico antineoplásico (*por ejemplo*, compuestos de la fórmula general (I)) se puede administrar en combinación con cualquier otra terapia

antineoplásica estándar o agente quimioterapéutico convencional, como *por ejemplo* un agente alquilante; tales procedimientos son conocidos por los expertos en la técnica y se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* de E. W. Martin. Si se desea, los agentes de la invención se administran en combinación con cualquier terapia antineoplásica convencional, que incluye, entre otras, cirugía, radioterapia o quimioterapia para el tratamiento de una neoplasia (por ejemplo, melanoma, adenocarcinoma de pulmón o cáncer de cuello uterino).

La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula (I) para procedimientos para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, más particularmente enfermedades de cáncer que incluyen enfermedades hematológicas de cáncer y tumores sólidos.

En un modo de realización, la invención proporciona procedimientos de los tratamientos mencionados anteriormente, donde los tumores se seleccionan de la lista previamente proporcionada, en especial los tumores son: tumores del ano, cerebrales, de mama, óseos, del sistema nervioso central y periférico, de colon, oculares, renales, de glándulas endocrinas (*por ejemplo*, la tiroides y la corteza suprarrenal), del endometrio, de esófago, del tracto gastrointestinal (incluidos los tumores del estroma gastrointestinal), de células germinales, de cabeza y cuello, de riñón, hepáticos, de laringe y de hipofaringe, de pulmón, de mesotelioma, de páncreas, de próstata, del recto, de los órganos reproductores (*por ejemplo*, cuello uterino, ovario, próstata), del tracto respiratorio, del intestino delgado, de la piel, de los tejidos blandos, del estómago, de testículo, de la glándula tiroides, de la glándula paratiroides, de uréter, del tracto urogenital, de vagina y vulva y del tejido conjuntivo y metástasis de estos tumores. Las neoplasias malignas incluyen cánceres hereditarios ejemplificados por Retinoblastoma y tumor de Wilms.

En otro modo de realización, la invención proporciona procedimientos de tratamiento de cáncer o el uso de los compuestos de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad de cáncer, donde dicha enfermedad se selecciona de cáncer cerebral, *por ejemplo* glioma, más específicamente astrocitoma o glioblastoma; cáncer de mama, más específicamente carcinoma ductal, adenocarcinoma; cáncer de cuello uterino; leucemia, como *por ejemplo* leucemia mieloide aguda (LMA); cáncer de pulmón, más específicamente cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) o cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC); cáncer de piel, más específicamente melanoma; cáncer de esófago, más específicamente carcinoma de células escamosas; cáncer de ovario, más específicamente teratocarcinoma, adenocarcinoma; cáncer de páncreas y cáncer de próstata.

En otro modo de realización, la invención proporciona procedimientos para el tratamiento del cáncer o el uso de los compuestos de la fórmula (I) para el tratamiento de una

enfermedad del cáncer, donde dicha enfermedad se selecciona de glioma, más específicamente astrocitoma o glioblastoma; carcinoma ductal de mama, adenocarcinoma de mama; cáncer de cuello uterino; leucemia mieloide aguda (LMA); cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), melanoma, carcinoma de células escamosas, teratocarcinoma de ovario, adenocarcinoma de ovario, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.En un modo de realización, la invención proporciona procedimientos de tratamiento del cáncer o el uso de los compuestos de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad de cáncer, donde dicha enfermedad se selecciona de melanoma, LMA, cáncer de cuello uterino y cáncer de ovario, más particularmente teratocarcioma ovárico.

En un modo de realización, la invención proporciona procedimientos de tratamiento del cáncer o el uso de los compuestos de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad de cáncer, donde dicha enfermedad se selecciona de melanoma y cáncer de cuello uterino.En un modo de realización, la invención proporciona procedimientos de tratamiento del cáncer o el uso de los compuestos de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad de cáncer, donde dicha enfermedad es melanoma.Estas enfermedades se han caracterizado bien en humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos y pueden tratarse administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratar" o "tratamiento" tal como se utiliza en el presente texto se usa convencionalmente, *por ejemplo*, para la administración o cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, paliar, mejorar el estado de una enfermedad o trastorno, como *por ejemplo* cáncer.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en particular en la terapia y prevención, *es decir*, la profilaxis de enfermedades hiperproliferativas, más particularmente enfermedades de cáncer.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I), como se describió *supra*, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, en especial sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o sus mezclas, para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en especial enfermedades hiperproliferativas.

La actividad farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención se puede explicar por su actividad mediante la modulación de fosfodiesterasa 3A/B (PDE3A/B).

Por tanto, un aspecto adicional de la invención es un procedimiento de tratamiento que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) o una composición farmacéutica

del mismo a un paciente que padece una enfermedad cancerosa sensible a un tratamiento con un modulador de PDE3A/PDE3B.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento de tratamiento que comprende las etapas de

- derivar células cancerosas de un paciente,
- detectar la coexpresión de PDE3A y/o
- detectar la coexpresión de PDE3B
- y detectar la coexpresión de *Schlafen 12 (SLFN12)* y/o ARNm de SLFN12L, polinucleótidos o polipéptidos
- y/o una falta de disminución en la expresión de ARNm, polinucleótidos o polipéptidos de *CREB3L1* en dichas células cancerosas,
- resumir los resultados generales si los datos recopilados indican que dichas células cancerosas son sensibles al tratamiento con un compuesto de la fórmula (I),
- y administrar un compuesto de la fórmula (I) a dicho paciente.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la fórmula general (I), como se describió *supra*, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, en especial sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o sus mezclas, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en especial enfermedades hiperproliferativas, particularmente enfermedades de cáncer.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), descrita *supra*, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, en especial una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de enfermedades, en especial enfermedades hiperproliferativas, particularmente enfermedades de cáncer.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la fórmula general (I), como se describió *supra*, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, en especial sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o sus mezclas, en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en especial enfermedades hiperproliferativas, particularmente enfermedades de cáncer.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula general (I), como se describió *supra*, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, en especial sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o sus mezclas, para la preparación de una composición farmacéutica, preferentemente un medicamento, para la profilaxis o tratamiento de enfermedades, en especial enfermedades hiperproliferativas, particularmente enfermedades de cáncer.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento o profilaxis de enfermedades, en especial enfermedades hiperproliferativas, particularmente enfermedades de cáncer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general (I), como se describió *supra*, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales del mismo, en especial sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas del mismo en un paciente que lo necesite

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, en especial un medicamento, que comprende un compuesto de la fórmula general (I), como se describió *supra*, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, una sal del mismo, en especial una sal farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos, y uno o más excipientes, en especial uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Pueden utilizarse procedimientos convencionales para preparar tales composiciones farmacéuticas en formas de dosificación apropiadas.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, en especial medicamentos, que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, y para su uso para los propósitos mencionados anteriormente.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de manera sistémica y/o localizada. Para este fin, pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como implante o endoprótesis.

Para estos fines de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

Para la administración oral, son adecuadas formas de administración que funcionan de acuerdo con el estado de la técnica, que liberan los compuestos de acuerdo con la

invención rápidamente y/o modificados, como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos de liberación entérica o controlada que se disuelven de forma retardada o son insolubles), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones. Es posible incorporar los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta en dichas formas de dosificación.

La administración parenteral puede ocurrir evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de reabsorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas de inhalación [entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores], gotas nasales, soluciones nasales o pulverizadores nasales; comprimidos/películas/obleas o cápsulas de administración lingual, sublingual o bucal; supositorios, gotas para los ojos, ungüentos oculares, baños oculares, insertos oculares, gotas para los oídos, aerosoles para los oídos, polvos para los oídos, enjuagues para los oídos, tapones para los oídos; cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leches, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis.

Los compuestos de conformidad con la invención pueden incorporarse en las formas de administración indicadas. Esto puede efectuarse de manera de por sí conocida, mediante la mezcla con excipientes farmacéuticamente adecuados. Los excipientes farmacéuticamente adecuados incluyen, entre otros,

- rellenos y portadores (por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina (tal como, por ejemplo, Avicel®), lactosa, manitol, almidón, fosfato de calcio (tal como, por ejemplo, Di-Cafos®)),
- bases de ungüentos (por ejemplo, vaselina, parafinas, triglicéridos, ceras, cera de lana, alcoholes de cera de lana, lanolina, ungüento hidrofílico, polietilenglicoles),
- bases para supositorios (por ejemplo, polietilenglicoles, manteca de cacao, grasa dura),

- disolventes (por ejemplo agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, aceites grasos de triglicéridos de cadena media, polietilenglicoles líquidos, parafinas),
- surfactantes, emulsionantes, dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio), lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos (tales como, por ejemplo, Lanette®), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (tales como, por ejemplo, Span®), ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán (tales como, por ejemplo, Tween®), glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno (tales como, por ejemplo, Cremophor®), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de glicerol, poloxámeros (tales como, por ejemplo, Pluronic®),
- soluciones reguladoras, ácidos y bases (por ejemplo, fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, solución de hidróxido de sodio, carbonato de amonio, trometamol, trietanolamina),
- agentes de isotonicidad (por ejemplo, glucosa, cloruro de sodio),
- adsorbentes (por ejemplo, sílices altamente dispersas),
- agentes para aumentar la viscosidad, formadores de gel, espesantes y/o aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos (tales como, por ejemplo, Carbopol®); alginatos, gelatina),
- disgregantes (por ejemplo, almidón modificado, carboximetilcelulosa sódica, almidón glicolato sódico (tal como, por ejemplo, Explotab®), polivinilpirrolidona entrecruzada, croscarmelosa sódica (tal como, por ejemplo, AcDiSol®)),
- reguladores de flujo, lubricantes, agentes deslizantes y de desmolde (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, sílices altamente dispersas (tales como, por ejemplo, Aerosil®)),
- materiales de recubrimiento (por ejemplo, azúcares, goma laca) y formadores de película para películas o membranas de difusión que se disuelven rápidamente o de manera modificada (por ejemplo, polivinilpirrolidonas (tales como, por ejemplo, Kollidon®), poli(alcohol vinílico), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos tales como, por ejemplo, Eudragit®)),
- materiales de cápsula (por ejemplo, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa),

- polímeros sintéticos (por ejemplo, polilactidas, poliglicolidas, poliacrilatos, polimetacrilatos (tales como, por ejemplo, Eudragit®), polivinilpirrolidonas (tales como, por ejemplo, Kollidon®), alcoholes de polivinilo, acetatos de polivinilo, óxidos de polietileno, polietilenglicoles y sus copolímeros y copolímeros en bloque),
- plastificantes (por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetilo, ftalato de dibutilo),
- potenciadores de penetración,
- estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo),
- conservantes (por ejemplo, parabenos, ácido sórbico, tiomersal, cloruro de benzalconio, acetato de clorhexidina, benzoato de sodio),
- colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro, dióxido de titanio),
- saborizantes, edulcorantes, agentes de enmascaramiento de sabores y/u olores.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, y a su uso de acuerdo con la presente invención.

COMBINACIONES

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona combinaciones farmacéuticas, en particular medicamentos, que comprenden al menos un compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención y al menos uno o más ingredientes activos adicionales, en especial para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad hiperproliferativa, una enfermedad de cáncer.

Particularmente, la presente invención proporciona una combinación farmacéutica, que comprende:

- uno o más de los primeros ingredientes activos, en particular compuestos de la fórmula general (I) como se definió *supra*, y
- uno o más ingredientes activos adicionales, en especial una enfermedad hiperproliferativa, una enfermedad de cáncer.

El término "combinación" en la presente invención se utiliza como es conocido por los expertos en la técnica, y es posible que dicha combinación sea una combinación fija, una combinación no fija o un kit de piezas.

La expresión una "combinación fija" en la presente invención se utiliza tal como se conoce por los expertos en la técnica y se define como una combinación en la que, por ejemplo, un primer ingrediente activo, tal como uno o más compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención, y otro ingrediente activo adicional están presentes juntos en una dosis unitaria o en una única entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que un primer ingrediente activo y un ingrediente activo adicional están presentes en una mezcla de administración simultánea, tal como *por ejemplo* en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que un primer ingrediente activo y un ingrediente activo adicional están presentes en una unidad sin ser una mezcla.

En la presente invención se usa una combinación variable o "kit de elementos", como conocen los expertos en la técnica, y se define como una combinación en donde un primer ingrediente activo y un ingrediente activo adicional están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación variable o kit de elementos es una combinación en donde el primer ingrediente activo y el ingrediente activo adicional están presentes por separado. Es posible que los componentes de la combinación variable o kit de elementos se administren de manera separada, secuencial, simultánea, concurrente o escalonada en el tiempo.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más ingredientes farmacéuticamente activos en los que la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. La presente invención también proporciona tales combinaciones farmacéuticas. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con agentes anticancerígenos conocidos, dichos agentes anticancerígenos incluyen, entre otros:
131I-chTNT, abarelix, abemaciclib, abiraterona, acalabrutinib, aclarubicina, adalimumab, ado-trastuzumab emtansina, afatinib, aflibercept, aldesleukin, alectinib, alemtuzumab, ácido alendrónico, alitretinoína, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, aminolevulinato de hexilo, amrubicina, amsacrina, anastrozol, ancestim, anetol-ditioletiona, anetumab ravtansina, angiotensina II, antitrombina III, apalutamida, aprepitant, arcitumomab, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, atezolizumab, avelumab, ciloleucel axicabtageno, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecan, bendamustina, besilesomab, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, blinatumomab, bortezomib, bosutinib, buserelina, brentuximab vedotin, brigatinib,

busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, calcitonina, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, capromab, carbamazepina carboplatino, carbocuona, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, ceritinib, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cidofovir, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, cobimetinib, copanlisib, crisantaspasa, crizotinib, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daratumumab, darbepoetin alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, depreotide, deslorelina, dianhidrogalactitol, dexrazoxano, cloruro de dibrospidium, dianhidrogalactitol, diclofenaco, dinutuximab, docetaxel, dolasetrón, doxifluridina, doxorrubicina, doxorrubicina + estrona, dronabinol, durvalumab, eculizumab, edrecolomab, acetato de elliptinio, elotuzumab, eltrombopag, enasidenib, endostatina, enocitabina, enzalutamida, epirrubicina, epitiostanol, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina zeta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustina, etinilestradiol, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, fentanilo, filgrastim, fluoximesterona, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, ácido folínico, formestano, fosaprepitant, fotemustina, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, ácido gadotérico meglumina, gadoversetamida, ácido gadoxético, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glucarpidasa, glutoxim, GM-CSF, goserelina, granisetrón, factor estimulante de colonias de granulocitos, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxicarbamida, semillas I-125, lansoprazol, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, indisetrón, ácido incadrónico, mebutato de ingenol, inotuzumab ozogamicina, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, iobitridol, iobenguano (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecán, Itraconazol, ixabepilona, ixazomib, lanreotida, lansoprazol, lapatinib, Iasocolina, lenalidomida, lenvatinib, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, levonorgestrel, levotiroxina sódica, lisurida, lobaplatina, lomustina, lonidamina, lutecio Lu 177-dotatate, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metadona, metotrexato, metoxaleno, metilaminolevulinato, metilprednisolona, metiltestosterona, metirosina, midostaurin, mifamurtida, miltefosina, miriplatin, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, hidrocloruro de morfina, sulfato de morfina, mvasi, nabilona, nabiximols, nafarelina, naloxona + pentazocina, naltrexona, nartograstim, necitumumab, nedaplatin, nelarabina, neratinib, ácido neridrónico, netupitant/palonosetron, nivolumab, pentetreotida, nilotinib, nilutamida, nimorazol, nimotuzumab, nimustina, nintedanib, niraparib, nitracrina, nivolumab, obinutuzumab, octreotida, ofatumumab, olaparib, olaratumab, mepesuccinato de omacetaxina, omeprazol, ondansetrón, oprelvekin, orgoteína, orilotimod, osimertinib,

oxaliplatino, oxicodona, oximetolona, ozogamicina, terapia génica p53, paclitaxel, palbociclib, palifermin, semilla de paladio-103, palonosetrón, ácido pamidrónico, panitumumab, panobinostat, pantoprazol, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pembrolizumab, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, Perflubutano, perfosfamida, Pertuzumab, picibanil, pilocarpina, pirarrubicina, pixantrona, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polivinilpirrolidona + hialuronato de sodio, polisacárido-K, pomalidomida, ponatinib, porfímero de sodio, pralatrexato, prednimustina, prednisona, procarbazina, procodazol, propranolol, quinagolida, rabeprazol, racotumomab, cloruro de radio-223, radotinib, raloxifeno, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustina, rasburicasa, razoxano, refametinib, regorafenib, ribociclib, ácido risedrónico, etidronato de renio-186, rituximab, rolapitant, romidepsin, romiplostim, romurtida, rucaparib, samarium (153Sm) lexidronam, sargramostim, sarilumab, satumomab, secretina, siltuximab, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol sódico, sonidegib, sorafenib, estanozolol, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, talimogen laherparepvec, tamibaroteno, tamoxifeno, tapentadol, tasonermina, teceleukina, tecnecio (99mTc) nofetumomab merpentan, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotida, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tirotropina alfa, tioguanina, tisagenlecleucel, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trametinib, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansina, treosulfan, tretinoína, trifluridina + tipiracilo, trilostano, triptorelina, trametinib, trofosfamida,trombopoyetina, triptófano, ubenimex, valatinib, valrubicina, vandetanib, vapreotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, zimartilato de zinostatina, ácido zoledrónico, zorubicina.

En base a técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, más especialmente enfermedades de cáncer mediante pruebas de toxicidad convencionales y mediante ensayos farmacológicos convencionales para determinar el tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y mediante la comparación de estos resultados con los resultados de los ingredientes activos conocidos o medicamentos que se usan para tratar estas afecciones, la dosificación eficaz de los compuestos de la presente invención se puede determinar fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de ingrediente activo que se administrará en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones como el compuesto determinado y la unidad de dosificación empleada, el modo de

administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado y la naturaleza y la extensión de la afección tratada.

La cantidad total de ingrediente activo que se administrará variará entre aproximadamente 0,001 mg/kg hasta 500 mg/kg de peso corporal por día, en especial entre aproximadamente 0,001 mg/kg hasta 200 mg/kg de peso corporal por día, y más especialmente entre aproximadamente 0,01 mg/kg hasta 50 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un intervalo entre una dosificación de una a tres veces por día y una dosificación una vez cada cuatro semanas. Además, es posible que el "receso del fármaco", en el cual un paciente no se trata con un fármaco durante un cierto período de tiempo, resulte beneficioso para el equilibrio general entre el efecto farmacológico y la tolerancia. Es posible que una dosis unitaria contenga de aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo, y puede administrarse una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosificación diaria promedio para una administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales y el uso de técnicas de infusión, será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diaria promedio preferentemente será de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario promedio preferentemente será de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria promedio preferentemente será de 0,1 a 200 mg, administrados entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación de inhalación diaria promedio preferentemente será de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total. Para la administración oral, el esquema de dosificación puede ser una, dos o tres veces al día y es posible un intervalo de dosis como se menciona anteriormente para la dosificación general.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente varía de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de la afección como lo podrá determinar el médico a cargo del paciente, con la actividad del compuesto específico empleado, la edad y condición general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármaco y similares. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal, un éster o una composición farmacéuticamente aceptable de éste, pueden evaluarse por los expertos en la técnica, usando pruebas de tratamiento convencionales.

EJEMPLOS

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Las formas máximas de RMN se indican tal como aparecen en el espectro, no se han considerado posibles efectos de orden superior.

Los datos de RMN de ^{1}H de los compuestos seleccionados se enumeran en forma de listas picos de RMN de ^{1}H. En tal sentido, para cada pico de señal se proporciona el valor δ en ppm, seguido por la intensidad de la señal, que se indica entre paréntesis. Los pares de intensidad de señal δ de diferentes picos están separados por comas. Por lo tanto, una lista de picos se describe por la forma general: δ_1 (intensidad$_1$), δ_2 (intensidad$_2$), ... , δ_i (intensidad$_i$), ... , δ_n (intensidad$_n$).

La intensidad de una señal aguda se correlaciona con la altura (en cm) de la señal en un espectro de RMN impreso. Cuando se compara con otras señales, estos datos pueden correlacionarse con las relaciones reales de las intensidades de la señal. En el caso de señales amplias, se muestran más de un pico, o el centro de la señal junto con su intensidad relativa, en comparación con la señal más intensa mostrada en el espectro. Una lista de picos de RMN de ^{1}H es similar a una lectura clásica de RMN de ^{1}H y por lo tanto normalmente contiene todos los picos enumerados en una interpretación de RMN clásica. Además, similar a las clásicas impresiones de RMN de ^{1}H, las listas de picos pueden mostrar señales de disolvente, señales derivadas de estereoisómeros del compuesto diana particular, picos de impurezas, picos de satélite ^{13}C y/o bandas laterales giratorias. Los picos de estereoisómeros y/o picos de impurezas se muestran normalmente con una intensidad menor en comparación con los picos del compuesto diana (*por ejemplo*, con una pureza de >90%). Tales estereoisómeros y/o impurezas pueden ser normales para el proceso de elaboración particular y, por lo tanto, sus picos pueden ayudar a identificar una reproducción del proceso de elaboración sobre la base de "huellas dactilares de subproductos". Un experto que calcula los picos del compuesto diana mediante métodos conocidos (MestReC, simulación ACD, o mediante el uso de valores de expectativa evaluados empíricamente), puede aislar los picos del compuesto diana según se requiera, opcionalmente usando filtros de intensidad adicionales. Tal operación sería similar a la selección de pico en la interpretación clásica de RMN de ^{1}H. Una descripción detallada de la información de los datos de RMN en forma de listas de picos se puede encontrar en la publicación "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (ver http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures, Base de Datos de Investigación Divulgación Número 605005, 2014, 01 Ago 2014). En la rutina de selección de picos, como se describe en la Base de Datos de Investigación Divulgación Número

605005, el parámetro "Altura Mínima" se puede ajustar entre 1% y 4%. Sin embargo, dependiendo de la estructura química y/o de la concentración del compuesto medido, puede ser razonable ajustar el parámetro "Altura Mínima" <1%.

Los nombres químicos se generaron utilizando el software ACD/Name de ACD/Labs. En algunos casos se usaron nombres generalmente aceptados de reactivos comercialmente disponibles en lugar de nombres generados por ACD/Name.

La siguiente tabla 1 enumera las abreviaturas utilizadas en este párrafo y en la sección Ejemplos, en la medida en que no se explican en el cuerpo del texto. Otras abreviaturas tienen sus significados habituales *per se* para el experto en la técnica.

Tabla 1: Abreviaturas

[α]	valor de rotación específico
EtOH	Etanol
THF	Tetrahidrofurano
DAD	Detector de matriz de diodos
δ	Desplazamiento de RMN ppm
d	doblete (patrón de acoplamiento de RMN)
DMSO	dimetilsulfóxido
M	Masa molar o molecular
ESI	Ionización por electroespray (MS)
LiHMDS	1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan-2-ide de litio
LC-MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
m	multiplete (patrón de acoplamiento de RMN)
MS	espectrometría de masas
MHz	Megahercio
RMN	resonancia magnética nuclear
q	cuarteto (patrón de acoplamiento de RMN)
R_t, Rt	tiempo de retención
TA	temperatura ambiente
s	singlete (patrón de acoplamiento de RMN)
t	triplete (patrón de acoplamiento de RMN)
UPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
UV	ultravioleta
WL	longitud de onda
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina

UPLC-MS	Espectroscopía de masas de cromatografía líquida de alta resolución
pH	Potencial de Hidrógeno
MTBE	Éter metil terc-butílico
EtOAc, EA	Acetato de etilo
MeCN, ACN	Acetonitrilo
Et	Etilo
Me	Metilo
Pr	Propilo
AMC	Química Medicinal Automatizada
DMF	Dimetilformamida
MeOH	metanol
HOAc	Ácido acético
PE	Éter de petróleo
DCM	diclorometano
J	constante de acoplamiento (en espectros de RMN)
NaOMe	metóxido de sodio
NaOEt	etóxido de sodio
HCl	ácido clorhídrico, cloruro de hidrógeno
ac	acuoso
Pd/C	Paladio sobre carbono
IPA	Alcohol isopropílico
v:v	relación por volumen

Los diversos aspectos de la invención descritos en esta solicitud se ilustran mediante los siguientes ejemplos que de ninguna manera pretenden limitar la invención.

Los experimentos de ensayo de ejemplos descritos en el presente sirven para ilustrar la presente invención y la presente invención no se limita a los ejemplos dados.

SECCIÓN EXPERIMENTAL - PARTE GENERAL

Todos los reactivos, para los cuales la síntesis no está descrita en la parte experimental, están comercialmente disponibles, o son compuestos conocidos o pueden formarse a partir de compuestos conocidos por procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

Los compuestos y productos intermedios producidos de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida por el experto en la técnica y pueden existir varias formas de purificar el

mismo compuesto. En algunos casos, no es necesario purificar. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas se pueden agitar usando un solvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cromatografía, particularmente cromatografía en columna instantánea, usando, por ejemplo, cartuchos de gel de sílice preenvasados, por ejemplo Biotage SNAP cartuchos KP-Sil® o KP-NH® en combinación con un sistema autopurificador Biotage (SP4® o Isolera Four®) y eluyentes tales como *por ejemplo* gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por HPLC preparativa usando, por ejemplo, un autopurificador de Waters equipado con un detector de matriz de diodos y/o un espectrómetro de masas de ionización por electropulverización en línea en combinación con una columna de fase inversa preenvasada adecuada y eluyentes tales como *por ejemplo* gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como *por ejemplo* ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoniaco acuoso.

En algunos casos, los procedimientos de purificación descritos anteriormente pueden proporcionar aquellos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en forma de una sal, tal como *por ejemplo*, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente básico, una sal de trifluoroacetato o de formiato, por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácido, una sal de amonio, por ejemplo. Una sal de este tipo puede ser transformada en su base libre o en forma de ácido libre, respectivamente, por diversos procedimientos conocidos por el experto en la técnica, o puede usarse como sales en ensayos biológicos posteriores. Debe entenderse que la forma específica (*por ejemplo*, la sal, la base libre, etc.) de un compuesto de la presente invención, de forma aislada y como se describe en el presente, no es necesariamente la única forma en la que dicho compuesto se puede aplicar a un ensayo biológico con el fin de cuantificar la actividad biológica específica.

Procedimientos estándar UPLC-MS

La UPLC-MS analítica se realizó como se describe a continuación. Las masas (m/z) se informan a partir de la ionización por electrospray de modo positivo a menos que esté indicado el modo negativo (ESI-). En la mayoría de los casos se utiliza el procedimiento 1. Caso contrario, se indicará.

SECCIÓN EXPERIMENTAL - PROCEDIMIENTOS GENERALES

Métodos analíticos LC-MS:

Método 1:Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1mm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% de B; flujo 0.8 ml/min; temperatura: 60 °C; barrido DAD: 210-400 nm.

Método 2:Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1mm; eluyente A: agua + 0,2% en volumen de amoniaco acuoso (32%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2.0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; barrido DAD: 210-400 nm.

Método 3:Instrumento: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - Detector LCMS 2020 MS; Columna: Waters Atlantis dC18 3 µm, 2,1 x 100 mm; eluyente A: agua + 0,1% de ácido fórmico (v/v), eluyente B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico (v/v); gradiente: 0-5,00 min 5-100% B 5,00-5,40 min 100% B; flujo: 0,6 ml/min; temperatura: 40 ºC; PDA barrido: 210 - 420 nm.

Método 4:Instrumento Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: Phenomenex Kinetix-XB C18 1,7 µm, 2,1 x 100 mm; eluyente A: agua + 0,1% de ácido fórmico (v/v), eluyente B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico (v/v); gradiente: 0-5,30 min 5-100% B, 5,30-5,80 min 100% B; flujo: 0,6 ml/min; temperatura: 40 ºC; PDA barrido: 200-400 nm.

Método 5:Cromatografía líquida en tandem/Espectrometría de masas (LC/MS) se realizó en un módulo de separaciones Waters 2795 y un detector de masas 3100 con una columna Waters Symmetry C18 (3,5 µm, 4,6 X 100 mm) con un gradiente de 0-100% de CH_3CN en agua durante 2,5 minutos con ácido fórmico constante al 0,1%.

Métodos preparativos LC-MS:

A menos que se indique lo contrario, los compuestos se purificaron usando HPLC preparativa activada por masa (Sistema de Autopurificación Waters; Columna: Waters XBridge C18 5µ 100x30mm; DAD barrido: 210-400 nm, flujo: 150 ml/min) HPLC preparativa activada por UV (bomba: Labomatic HD-5000 o HD-3000, cabezal HDK 280, módulo de gradiente de baja presión ND-B1000; válvula de inyección manual: Rheodyne 3725i038; detector: Knauer Azura UVD 2.15; colector: Labomatic Labocol Vario-4000; columna: Chromatorex RP C-18 10 µm, 125x30 mm, flujo: 70 ml/min)
Condiciones ácidas: Eluyente A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,1% en volumen de ácido fórmico;
Condiciones básicas: eluyente A: agua + 0,2% en volumen de amoníaco acuoso (32%), eluyente B: acetonitrilo;

SECCIÓN EXPERIMENTAL - PROCEDIMIENTOS GENERALES

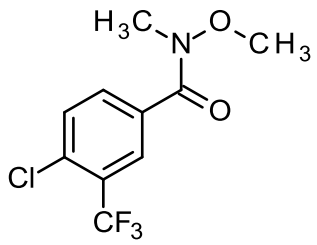
Detalles generales

Todas las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno (N_2). Todos los reactivos y solventes se compraron a proveedores comerciales y se usaron tal como se recibieron. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron en un espectrómetro Bruker (300 o 400 MHz ^{1}H, 75 o 101 MHz ^{13}C). Los desplazamientos químicos de protones y carbono se informan en ppm (δ) en referencia al disolvente de RMN. Los datos se informan de la siguiente manera: desplazamientos químicos, multiplicidad (br = ancho, s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, constante de acoplamiento en Hz). La cromatografía instantánea se realizó usando gel de sílice 40-60 µm (malla de 60 Å) en un Teledyne Isco Combiflash Rf o un Biotage Isolera. La cromatografía en capa fina analítica (TLC) se realizó en placas EM Reagent 0,25 mm de gel de sílice 60-F.

SECCIÓN EXPERIMENTAL - INTERMEDIOS

Intermedio 1

4-cloro-N-metoxi-N-metil-3-(trifluorometil)benzamida



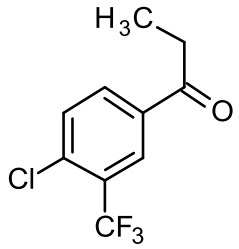
Una mezcla de 15 g (66,7 mmol) de ácido 4-cloro-3-trifluorometil benzoico (CAS 1737-36-6) en 100 ml de DCM se enfrió en un baño de hielo antes de añadirse 6,73 ml (80 mmol) de cloruro de oxalilo y una gota de DMF. La reacción se agitó durante la noche, calentándose a temperatura ambiente antes de la concentración, y adición de $CHCl_3$ seguido de concentración (dos veces) para eliminar el cloruro de oxalilo. El producto crudo se disolvió en 100 ml de CH_2Cl_2. En un matraz aparte, se añadió 7,14 g de N,O-dimetilhidroxilamina HCl (73,3 mmol) a 100 ml de CH_2Cl_2 y 37 ml de Et_3N (266 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla se filtró y se añadió a la solución de cloruro de ácido y la mezcla se agitó 3 días. Luego la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y el CH_2Cl_2 se enjuagó con agua, luego solución acuosa de

$NaHCO_3$, antes de secarse y concentrarse hasta lograr un aceite. La cromatografía con 0-20% de EtOAc en hexano produjo 14,1 g del compuesto del título como un aceite (79%).

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H). Masa 268 (M + 1)+.

Intermedio 2

1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona

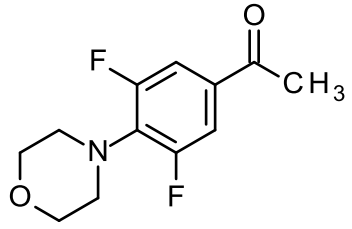


Se disolvió 4-cloro-N-metoxi-N-metil-3-(trifluorometil)benzamida (14,1 g, 52,6 mmol, intermedio 1) en 200 ml de THF y se enfrió en un baño de hielo antes de añadir por goteo 44 ml de 3 M de solución de EtMgBr (132 mmol, éter). Una vez que se completó la adición, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó 3 horas antes de enfriar con un baño de hielo y enfriar rápidamente con solución de NH_4Cl. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, se añadió EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró hasta un sólido tostado. La cromatografía con 0-10% de EtOAc en hexano produjo 10,1 g de producto como un sólido blanco (81%).

RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,03 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -62,87.

Intermedio 3

1-[3,5-Difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]etanona



Una solución de morfolina (480 µl, 5,6 mmol) y 1-(3,4,5-trifluorofenil)etanona (440 mg, 2,53 mmol, CAS 220141-73-1) en N,N-diisopropiletilamina (660 µl, 3,8 mmol) se agitó a 100 ºC

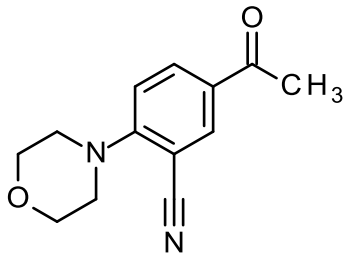
durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para obtener 560 mg (42% de rendimiento) del compuesto deseado del título, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 242 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,491 (4,95), 2,496 (10,90), 2,500 (16,00), 2,505 (11,73), 2,509 (5,31), 2,597 (0,55), 3,224 (1,82), 3,230 (1,81), 3,236 (2,59), 3,244 (1,94), 3,247 (2,03), 3,328 (4,68), 3,681 (3,37), 3,693 (3,40), 3,705 (3,03), 7,584 (2,54), 7,587 (1,37), 7,589 (1,06), 7,609 (1,43), 7,612 (2,54).

Intermedio 4

5-acetil-2-(morfolin-4-il)benzonitrilo

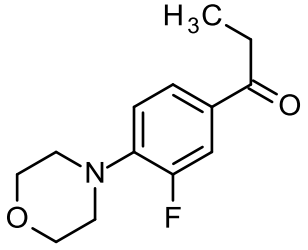


Una solución de morfolina (5,3 ml) y 5-acetil-2-fluorobenzonitrilo (2,00 g, 12,3 mmol CAS: 288309-07-9) en N,N-diisopropiletilamina (6,4 ml) se agitó a 100 ºC durante la noche. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para obtener 3,00 g (cant.) del compuesto deseado del título, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 231 $[M+H]^+$

Intermedio 5

1-(3-fluoro-4-morfolinofenil)propan-1-ona

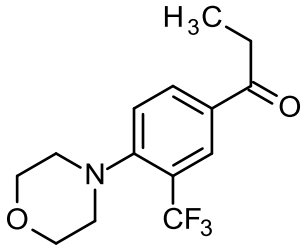


A un matraz de 1 L de una boca se añadió 40 g de 3,4-difluoropropiofenona (235 mmol, CAS 23384-72-7), 400 ml de CH_3CN, 250 ml de morfolina (2,86 mol) y 50 ml de DIPEA (360 mmol) y la solución se calentó a 100 ºC durante la noche. Al día siguiente, la reacción se enfrió y se concentró. La mezcla se disolvió en CH_2Cl_2 y se enjuagó varias veces con agua, luego con salmuera, y se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La mayoría del producto crudo se disolvió en aprox. 1 litro de hexano caliente y se enfrió durante la noche. Tras la filtración, aparecieron más cristales en los licores madre. Los licores madre se concentraron y se recristalizaron a partir de hexano. Se obtuvo un total de 52,5 g de sólido blanco seco (94%).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 14,0, 2,0 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,94 – 3,85 (m, 4H), 3,26 – 3,17 (m, 4H), 2,94 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121,48. MS: 238 $[M+H]^+$

Intermedio 6

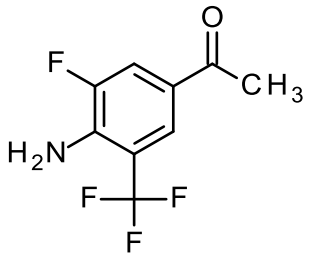
1-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona



Una solución de 10 g de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (45 mmol, CAS 239107-27-8), 40 ml de morfolina (450 mmol) y 16 ml de DIPEA (90 mmol) se calentaron a temperatura de reflujo durante la noche. Al día siguiente, se añadieron otros 20 ml de morfolina y 10 ml de DIPEA y el calentamiento continuó varias horas antes de enfriar y concentrar. Se añadió agua a la mezcla de reacción cruda que luego se enjuagó varias veces con CH_2Cl_2, las capas de CH_2Cl_2 combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron y se concentraron. La cromatografía con 0-20% de EtOAc en hexano produjo 6,0 g de producto como un sólido blanco (46%).
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 4H), 3,05 (s, 4H), 3,02 – 2,95 (m, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60,02. MS: 288 (M + 1)+.

Intermedio 7

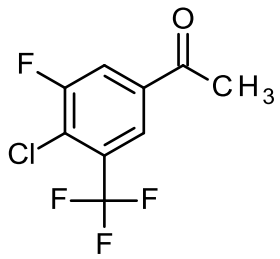
1-[4-amino-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona



A una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)bencenamina (21,60 g, 83,7 mmol, CAS 875664-46-3), en 250 ml de 1,4-dioxano se añadió tributil(1-etoxivinil)estanano, 45,35 g (125,6 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), 4,84 g (4,19 mmol). La mezcla resultante se agitó a 120 ºC durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 100 ml de la solución de ácido clorhídrico (1 M). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas adicionales. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 5:1) para proporcionar 16,00 g (69,8%) del producto como un sólido amarillo. MS(ESIpos): m/z = 222 (M+H)+.

Intermedio 8

1-[4-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona

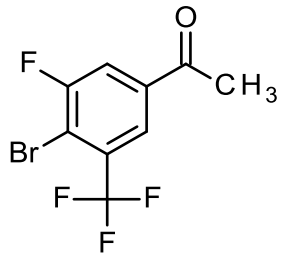


A una solución de 1-[4-amino-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona (15,80 g, 71,4 mmol, intermedio 7) en 200 ml de acetonitrilo se añadió cloruro de cobre (II), 12,49 g (92,9 mmol), nitrito de terc-butilo, 9,58 g (92,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua helada y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:20) para proporcionar 16,0 g (83,8%) del producto como un aceite amarillo.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,26 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 2,65 (s, 3H)

Intermedio 9

1-[4-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona

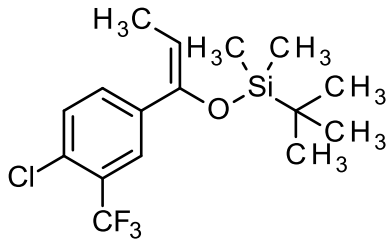


A una solución de 1-(4-amino-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etanona, 15,00 g (67,8 mmol, intermedio 7), bromotriclorometano, 26,90 g (135,7 mmol), y nitrito de sodio, 23,40 g (339,1 mmol), en 300 ml de diclorometano/agua (v:v = 1:1) se añadió HOAc, 81,46 g (1,4 mol), en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 10:1) para proporcionar 16,70 g (86%) del producto como un aceite amarillo.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,09-8,03 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 2,64 (s, 3H)

Intermedio 10

(E)-terc-butil((1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)prop-1-en-1-il)oxi)dimetilsilano



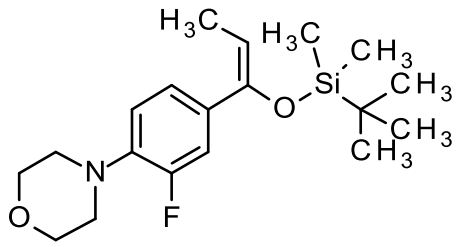
Se disolvió 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (10,1 g, 42,6 mmol, intermedio 2) en 80 ml de THF y se enfrió en un baño de hielo seco antes de la adición de 42,6 ml (42,6 mmol) de 1 N de hexametildisilazano de litio (en THF). Después de 1 hora, se añadió por goteo una solución de 6,42 g de terc-butildimetilsilano (42,6 mmol) en 10 ml de THF y la reacción se agitó, calentándose a temperatura ambiente. Después de 3 días, la mezcla de reacción se concentró y se añadió hexano y la mezcla se agitó 30 minutos antes de filtrarse

y concentrarse. La cromatografía con hexano en gel de sílice pretratado con Et_3N produjo 11,2 g del producto (75%).

RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,33 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,77 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -62,68.

Intermedio 11

terc-butil-[(E)-1-(3-fluoro-4-morfolino-fenil)prop-1-enoxi]-dimetil-silano

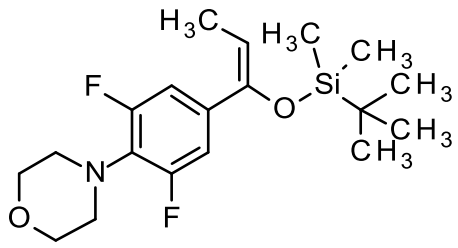


Una solución de 749 mg (3,16 mmol) 1-(3-fluoro-4-morfolinofenil)propan-1-ona (intermedio 5) disuelta en 10 ml de THF se enfrió en un baño de hielo seco a -78 ºC y se le añadió 3,16 ml (3,16 mmol) de una solución de 1N THF de LiHMDS. Después de agitar en frío durante 1 hora, se añadió una solución de 476 mg (3,16 mmol) de cloruro de terc-butildimetilsililo (tBDMSCl), disuelto en 2 ml de THF, y la solución se agitó durante la noche, calentándose a temperatura ambiente. Después de 2 días, se añadieron aproximadamente 50 ml de hexano, la mezcla se filtró sobre un tapón corto de gel de sílice pretratado con algo de Et_3N en hexano. La elución con hexano y 5% de EtOAc en hexano aisló 670 mg de aceite transparente (60%).

RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 – 7,09 (m, 2H), 6,86 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,16 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,95 – 3,80 (m, 4H), 3,17 – 3,05 (m, 4H), 1,73 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -123,51.

Intermedio 12

terc-butil-[(E)-1-(3,5-difluoro-4-morfolino-fenil)prop-1-enoxi]-dimetil-silano

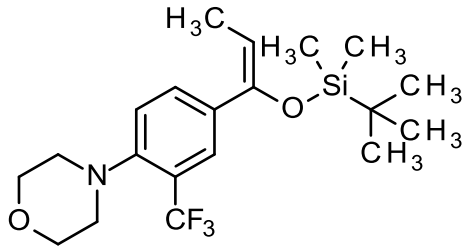


Una solución de 2,20 g (8,61 mmol) de 1-(3,5-difluoro-4-morfolinofenil)propan-1-ona (intermedio 3) se disolvió en 20 ml de THF y se enfrió con un baño de hielo a -78 ºC. A eso se añadió 8,61 ml (8,61 mmol) de una solución de LiHMDS 1 N (THF). La solución se agitó en frío 1 hora antes de añadir 1,29 g (8,61 mmol) de TBDMSCl, se disolvió en 10 ml de THF, el baño de hielo se retiró y la agitación continuó durante la noche. Al día siguiente, se añadió hexano y la mezcla se filtró sobre un tapón corto de gel de sílice pretratado con Et_3N en hexano. La elución con hexano y 5% de EtOAc en hexano aisló 2,94 g de producto (89%).

RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 5,20 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,90 – 3,74 (m, 4H), 3,22 (s, 4H), 1,73 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,02 (s, 6H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120,79.

Intermedio 13

(E)-4-(4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)morfolina

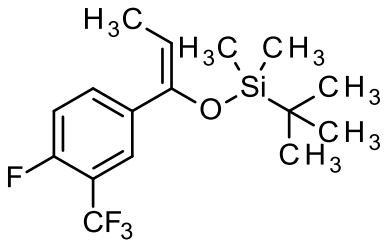


Una solución de 5,00 g (17,4 mmol) de 1-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (intermedio 6) se disolvió en 30 ml de THF y se enfrió con un baño de hielo a -78 ºC. A eso se añadió 17,4 ml (17,4 mmol) de una solución de LiHMDS 1 N (THF). La solución se agitó en frío 1 hora antes de añadir 2,62 g (17,4 mmol) de TBDMSCl, se disolvió en 5 ml de THF, el baño de hielo se retiró y la agitación continuó durante la noche. El día siguiente se añadieron aproximadamente 200 ml de hexano y la mezcla se agitó varias horas antes de filtrarse y concentrarse. La cromatografía con 0-10% de EtOAc en hexano en una columna tratada previamente con Et_3N produjo 4,87 g de producto como un aceite transparente (70%).

RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,27 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 4H), 2,95 (s, 4H), 1,76 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Intermedio 14

(*E*)-terc-butil((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)prop-1-en-1-il)oxi)dimetilsilano

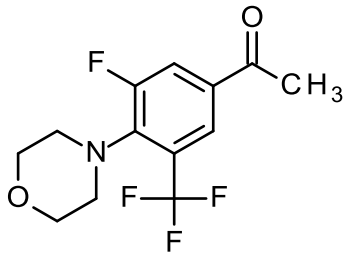


Una solución de 4-fluoro-3-trifluorometilpropiofenona (12 g, 55 mmol, CAS 239107-27-8) se disolvió en 60 ml de THF y se enfrió en un baño de hielo seco antes de la adición de 60 ml (60 mmol) de 1 N de hexametildisilazano de litio (en THF). Después de 1 hora, se añadió por goteo una solución de 9,0 g de *terc*-butildimetilsilano (60 mmol) en 15 ml de THF y la reacción se agitó, calentándose a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se concentró y se agitó en 500 ml de hexano durante 30 minutos antes de filtrarse y concentrarse. La cromatografía con hexano en gel de sílice pretratado con Et_3N produjo 15,3 g del producto (84%).

RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (dd, *J* = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 7,62 (ddd, *J* = 7,3, 4,7, 2,2 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,26 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,76 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), -0,00 (s, 6H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61,49 (d, *J* = 12,7 Hz), -116,85 (q, *J* = 12,8 Hz).

Intermedio 15

1-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona

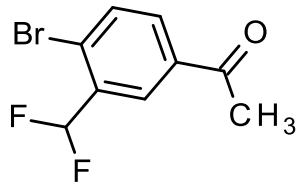


A una solución de 1-(4-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etanona, 16,00 g (56,1 mmol, intermedio 9, en 300 ml de tolueno se añadió morfolina, 9,78 g (112,3 mmol), carbonato de cesio, 54,87 g (168,4 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio, 2,57 g (2,8 mmol), y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, 1,75 g (2,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA

= 5:1) para proporcionar 10,10 g (58%) del producto como un aceite amarillo. MS(ESIpos): m/z = 292 (M+H)+.

Intermedio 16

1-[4-bromo-3-(difluorometil)fenil]etan-1-ona

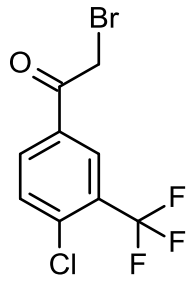


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Intermedio 7 a partir de 1-bromo-4-yodo-2-(trifluorometil)benceno (CAS 1261496-16-5).

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,18-8,10 (m, 1H), 8,07-8,00 (m, 1H), 8,00-7,90 (m, 1H), 7,40-7,03 (m, 1H), 2,63 (s, 3H)

Intermedio 17

2-bromo-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]etanona

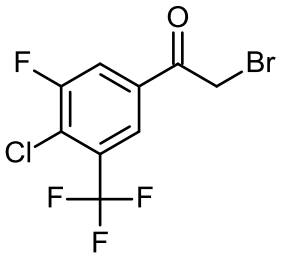


Se disolvió 1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]etanona (3,76 g, 16,9 mmol, CAS 129825-11-2) en ácido acético (15,5 ml), y se añadió bromo (870 µl, 17 mmol) y bromuro de hidrógeno (46 µl, 840 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Luego, la reacción se vertió en agua helada, se ajustó a pH 5 con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, el precipitado marrón se separó por filtración, se lavó con agua y se secó, para obtener 3,50 g del compuesto crudo del título

LC-MS (Método 1): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$

Intermedio 18

2-bromo-1-[4-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona

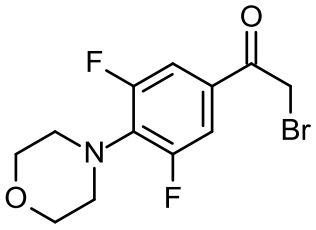


A una solución de 1-[4-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona (15,00 g, 62 mmol, intermedio 8) en 300 ml de HOAc se añadió ácido bromhídrico, 0,03 g (0,3 mmol), bromo, 8,97 g (56,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua helada y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar 18 g (crudo) del producto como un aceite amarillo.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,43-8,35 (m, 1H), 8,23-8,14 (m, 1H), 5,07 (s, 2H)

Intermedio 19

2-bromo-1-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]etanona

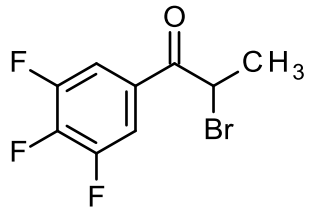


Se disolvió 1-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]etanona (540 mg, 2,24 mmol, intermedio 3) en ácido acético (5,3 ml) y se añadió bromo (120 µl, 2,2 mmol) y bromuro de hidrógeno (13 µl, 48% de pureza, 110 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Luego, la reacción se vertió en agua helada, se ajustó a pH 5 con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. El precipitado amarillo se separó por filtración, se lavó con agua y se secó, para obtener 580 mg (81% de rendimiento) del compuesto crudo del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 320 $[M+H]^+$

Intermedio 20

(rac)-2-bromo-1-(3,4,5-trifluorofenil)propan-1-ona



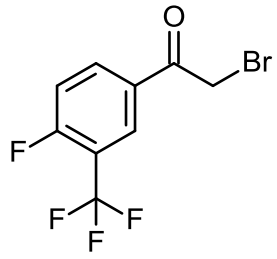
Se disolvió 1-(3,4,5-trifluorofenil)propan-1-ona (1,48 g, 7,87 mmol, CAS 220227-74-7) en ácido acético (15 ml), y se añadió bromo (410 µl, 7,9 mmol) y bromuro de hidrógeno (89 µl, 790 µmol, 48% de pureza). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Luego, la reacción se vertió en agua helada, se ajustó a pH 5 con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener 1,6 g (cuant.) del compuesto crudo del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = masa no detectable.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,78 (d, J=6,34 Hz, 3 H) 5,85 (q, J=6,59 Hz, 1 H) 7,88 - 8,06 (m, 2 H).

Intermedio 21

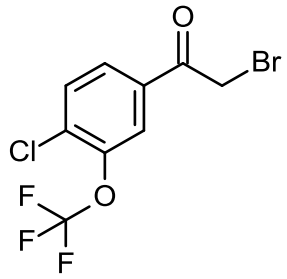
2-bromo-1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etanona



1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etanona (380 µl, 100 % de pureza, 2,4 mmol, CAS 208173-24-4) se disolvió en ácido acético (3,7 ml) a temperatura ambiente. Se añadió por goteo bromo (120 µl, 100% de pureza, 2,4 mmol) en la mezcla de reacción, que se agitó durante la noche, su color cambió de marrón a naranja. La mezcla se concentró a presión reducida y se usó como material crudo en la siguiente etapa.

Intermedio 22

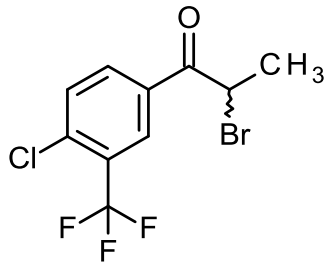
2-bromo-1-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]etanona



Se disolvió 1-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]etanona (2,28 g, 9,56 mmol, CAS 886501-62-8) en ácido acético (5,0 ml, 87 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió por goteo bromo (490 µl, 9,6 mmol) y ácido bromhídrico (54 µl, 48% de pureza, 480 µmol) en la mezcla de reacción, que se agitó durante la noche, su color cambió de marrón a naranja. La mezcla se vertió en agua con hielo, se ajustó a pH 5 con una solución acuosa de carbonato de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se obtuvieron como material crudo (2,80 g, 92% de rendimiento).

Intermedio 23

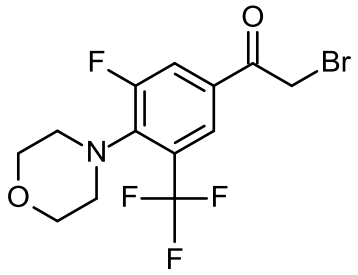
(rac)-2-bromo-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona



Se disolvió 1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona (500 mg, 2,11 mmol, intermedio 2) en ácido acético (5 ml), y se añadió bromo (109 µl, 2,11 mmol) y bromuro de hidrógeno (23,9 µl, 0,21 mmol, 48% de pureza). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Luego, la reacción se vertió en agua helada, se ajustó a pH 5 con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la fase acuosa se extrajeron con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 605 mg (86% de rendimiento, 95% de pureza) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido de flujo libre. LCMS (Método 3, 1,7 min) 95% @ Rt = 1,34 min, MS (ESIpos): m/z = masa no detectable RMN de ^1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 1,92 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 5,21 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Intermedio 24

2-bromo-1-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona

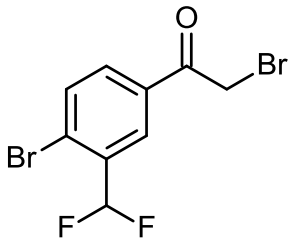


El compuesto del título se sintetizó en analogía con el Intermedio 19 a partir del Intermedio 15.

MS(ESIpos): m/z = 370 (M+H)+.

Intermedio 25

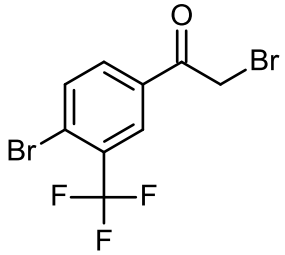
2-bromo-1-[4-bromo-3-(difluorometil)fenil]etan-1-ona



El compuesto del título se sintetizó en analogía con el Intermedio 19 a partir del Intermedio 16.

Intermedio 26

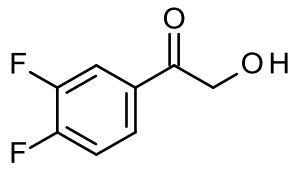
2-bromo-1-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona



El compuesto del título se sintetizó análogamente al Intermedio 19 a partir de 1-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)etanona (CAS 120077-70-5).

Intermedio 27

1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxietanona

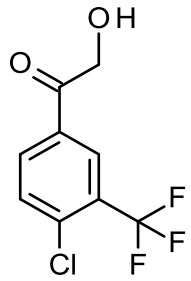


A una solución de 2-bromo-1-(3,4-difluorofenil)etanona (1,62 g, 6,89 mmol, CAS: 40706-98-7) en acetonitrilo (9,3 ml), se añadió formiato de sodio (563 mg, 8,27 mmol), bicarbonato de sodio (811 mg, 9,65 mmol) y agua (4,4 ml) y la mezcla se agitó durante 24 horas a 65 ºC. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Todas las fases orgánicas recolectadas se evaporaron y secaron al vacío. Purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo, gradiente: 12 % -> 93 % de acetato de etilo) produjo el compuesto del título (450 mg, 38% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t =0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 173 $[M+H]^+$

Intermedio 28

1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxietanona

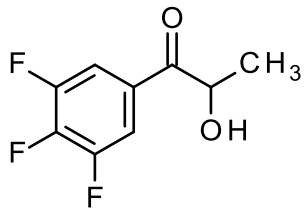


A una solución de 2-bromo-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]etanona (8,00 g, 26,5 mmol, intermedio 17) en acetonitrilo (23 ml), se añadió formiato de sodio (1,8 g, 26,5 mmol), hidrogenocarbonato de sodio (2,23 g, 26,5 mmol) y agua (8 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 65 ºC. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Todas las fases orgánicas recolectadas se evaporaron y secaron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo, gradiente: 12% -> 92% de acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (700 mg, 11% de rendimiento) en una pureza del 67%.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 239 $[M+H]^+$

Intermedio 29

(rac)-2-hidroxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propan-1-ona



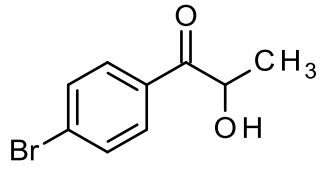
A una solución de (rac)-2-bromo-1-(3,4,5-trifluorofenil)propan-1-ona (2,00 g, 7,49 mmol, intermedio 20) en acetonitrilo (10 ml), se añadió formiato de sodio (611 mg, 8,99 mmol), hidrogenocarbonato de sodio (881 mg, 10,5 mmol) y agua (4,8 ml) y la mezcla se agitó durante 24 horas a 65 ºC. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Todas las fases orgánicas recolectadas se evaporaron y secaron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo, gradiente: 12% -> 100% de acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (1,62 g, cant.).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,94 min; MS (ESIneg): m/z = 203 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,261 (15,24), 1,278 (16,00), 2,518 (0,60), 2,523 (0,43), 4,981 (0,51), 4,998 (2,16), 5,015 (3,40), 5,031 (2,17), 5,048 (0,51), 5,579 (5,93), 5,595 (5,34), 7,899 (0,42), 7,909 (2,91), 7,916 (0,61), 7,926 (3,03), 7,931 (3,03), 7,941 (0,58), 7,948 (2,94), 7,958 (0,42).

Intermedio 30

(rac)-1-(4-bromofenil)-2-hidroxipropan-1-ona



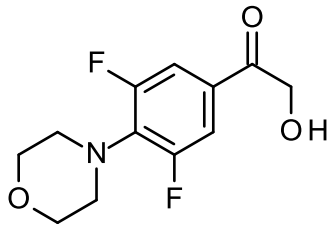
A una solución de (rac)-2-bromo-1-(4-bromofenil)propan-1-ona (2,78 g, 9,52 mmol, CAS: 38786-67-3) en acetonitrilo (13 ml), se añadió formiato de sodio (777 mg, 11,4 mmol), hidrogenocarbonato de sodio (1,12 g, 13,3 mmol) y agua (6,1 ml) y la mezcla se agitó durante 24 horas a 65 ºC. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Todas las fases orgánicas recolectadas se evaporaron y secaron al vacío. Purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de

etilo, gradiente: 2% -> 100% de acetato de etilo) produjo el compuesto del título (1,15 g, 53 % de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$

Intermedio 31

1-[3,5-Difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-2-hidroxietanona

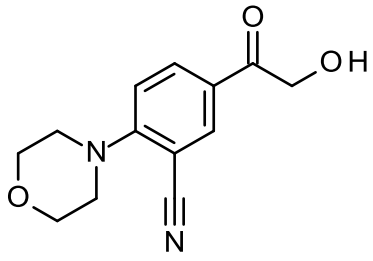


Una solución de 2-bromo-1-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]etanona (580 mg, 50% de pureza, 0,90 mmol, intermedio 19) en acetonitrilo (1,5 ml) y agua (0,5 ml) se agitó 1 hora en un vial de microondas. Luego, se añadió formiato de sodio (61,6 mg, 0,906 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (76,1 mg, 0,906 mmol) y se agitó durante 4 horas a 65 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Todas las fases orgánicas recolectadas se evaporaron y secaron al vacío. Purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo, gradiente: 12 % -> 100 % de acetato de etilo) produjo el compuesto del título 60,0 mg (26% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 258 $[M+H]^+$

Intermedio 32

5-(hidroxiacetil)-2-(morfolin-4-il)benzonitrilo



A una solución de 5-acetil-2-(morfolin-4-il)benzonitrilo (1,77 g, 7,68 mmol, intermedio 4) en DMSO (36 ml) y agua (7,4 ml) se añadió hidroxi(tosiloxi)yodo]benceno (18,1 g, 46,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases

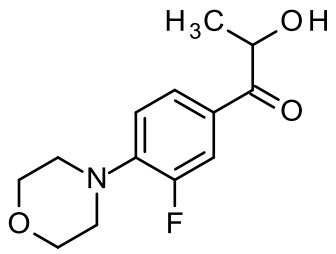
orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo, gradiente: 15% -> 100% de acetato de etilo) y proporcionaron el compuesto del título 570 mg (28% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 247 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,34 - 3,39 (m, 4 H) 3,71 - 3,81 (m, 4 H) 4,73 (d, J=5,83 Hz, 2 H) 5,12 (t, 1 H) 7,22 (d, J=8,87 Hz, 1 H) 8,07 (dd, J=8,87, 2,03 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=2,03 Hz, 1 H).

Intermedio 33

(rac)-1-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-hidroxipropan-1-ona.

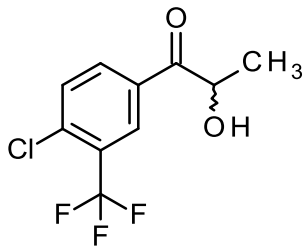


Siguiendo el procedimiento de la bibliografía (Org. Lett. **2015**, 17, 876), a 930 mg (3,91 mmol) de 1-(3-fluoro-4-morfolinofenil)propan-1-ona (intermedio 5) disuelto en 6 ml de DMSO seco se añadió 198 mg de yodo (0,782 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante la noche. Al día siguiente, la reacción se enfrió, se añadió agua y la mezcla se enjuagó varias veces con EtOAc, las capas de EtOAc combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía con EtOAc al 0-40% en hexano para aislar 240 mg de producto como un aceite amarillo que se solidificó con el tiempo (24%).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62-7,70 (m, 2H), 6,95 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,07 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 4H), 3,77 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,27 (s, 4H), 1,46 (d, J = 6,9 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120,60. MS: 254 $[M+H]^+$

Intermedio 34

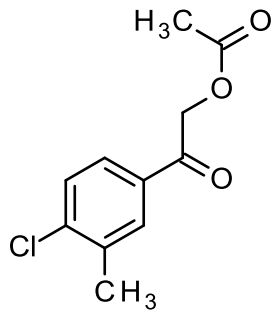
(rac)-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxipropan-1-ona



A una solución de (rac)-2-bromo-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona (605 mg, 1,82 mmol, intermedio 23) en MeCN (2,5 ml), se añadió formiato de sodio (149 mg, 2,19 mmol), hidrogenocarbonato de sodio (214 mg, 2,55 mmol) y agua (1,25 ml) y la mezcla se agitó durante 24 horas a 65 ºC. La mezcla de reacción se diluyo con agua (10 ml) y luego se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con tiosulfato de sodio (solución acuosa saturada al 50% diluida en H_2O), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se secaron al vacío para obtener un residuo crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (25 g KP-Sil, eluyendo con heptano-EtOAc, 1:0 a 1:1) para proporcionar 404,4 mg (67% de rendimiento, >75% de pureza mediante RMN) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido de flujo libre. LCMS (Método 3, 1,7 min) 87% @ Rt = 1,10 min, MS (ESIpos): m/z = masa no detectable RMN de ^{1}H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 1,46 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 3,55 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,08 - 5,18 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 1,7 Hz, 1H) [contiene 10% p/p de EtOAc trazas de heptano mediante RMN].

Intermedio 35

acetato de 2-(4-cloro-3-metilfenil)-2-oxoetilo



A una solución de 2-bromo-1-(4-cloro-3-metilfenil)etanona (247 mg, 998 µmol, CAS 205178-80-9) en DMF (4,0 ml) se añadió acetato de potasio (294 mg, 2.99 mmol), yoduro de potasio (166 mg, 998 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de

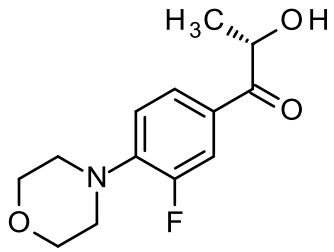
etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para obtener 200 mg (88% de rendimiento) del compuesto crudo del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 227 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,147 (16,00), 2,408 (9,14), 2,728 (1,85), 2,888 (2,32), 5,444 (9,67), 7,597 (1,85), 7,618 (2,27), 7,780 (0,91), 7,784 (0,96), 7,799 (0,71), 7,804 (0,79), 7,962 (1,48), 7,966 (1,38).

Intermedio 36

(S)-1-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-hidroxipropan-1-ona

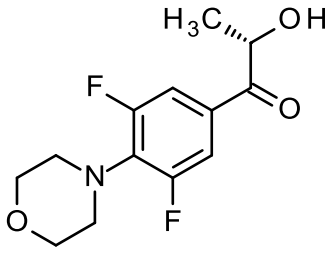


Siguiendo el procedimiento de la bibliografía (J. Org. Chem. **1992**, 57, 5067), a 10 ml de terc-butanol y 10 ml de agua se añadió 190 mg de metanosulfonamida, y 2,7 g AD-mix-α (Aldrich) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de la adición de 670 mg de terc-butil-[(E)-1-(3-fluoro-4-morfolino-fenil)prop-1-enoxi]-dimetil-silano (intermedio 11). La mezcla se mantuvo fría durante varias horas y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, la mezcla se enfrió en un baño de hielo, se añadieron 2 g de sulfito de sodio y se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua y EtOAc y el EtOAc se separó, se secó y se concentró. La cromatografía con 0-50% de EtOAc produjo 363 mg de un sólido blanco (75%).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 – 7,56 (m, 2H), 6,95 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,08 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,77 (br s, 1H), 3,34 – 3,17 (m, 4H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120,60. MS: 254 $[M+H]^+$

Intermedio 37

(S)-1-(3,5-difluoro-4-morfolinofenil)-2-hidroxipropan-1-ona

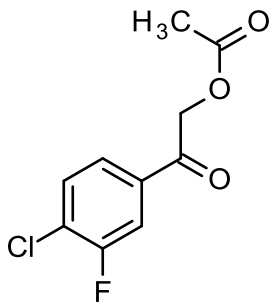


Siguiendo el procedimiento de la bibliografía (J. Org. Chem. **1992**, 57, 5067), a 40 ml de agua 40 ml de terc-BuOH se añadió 11,2 g de AD-mix-α (Aldrich) y 760 mg de metanosulfonamida (8 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y a eso se añadieron los 2,94 g de terc-butil-[(E)-1-(3,5-difluoro-4-morfolino-fenil)prop-1-enoxi]-dimetil-silano (7,95 mmol, intermedio 12). La mezcla se mantuvo en un baño de hielo durante varias horas antes de calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua y EtOAc, la capa de EtOAc se secó, se concentró y se sometió a cromatografía con 0-30% de EtOAc en hexano para producir 1,68 g de aceite que se solidificó con reposo (68%).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 5,02 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,65 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,38 (s, 4H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119,20. MS: 272 $[M+H]^+$

Intermedio 38

acetato de 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetilo

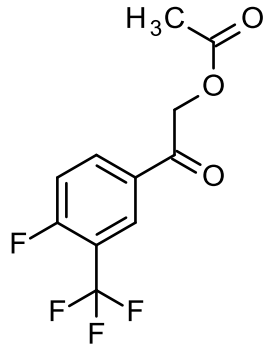


A una solución de 2-bromo-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanona (5,20 g, 20,7 mmol, CAS 231297-62-4) en DMF (31 ml) se añadió acetato de potasio (4,06 g, 41.4 mmol)y también yoduro de potasio (3,43 g, 20,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para obtener 5,40 g (113% de rendimiento) del compuesto crudo del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 189 $[M+H]^+$

Intermedio 39

acetato de 2-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-2-oxoetilo

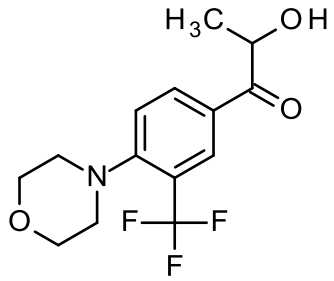


Se disolvió 2-bromo-1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etanona (500 mg, 1,75 mmol, intermedio 21) en dimetilformamida (2,6 ml) bajo nitrógeno, se añadió acetato de potasio (516 mg, 5,26 mmol) y yoduro de potasio (291 mg, 1,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se usó sin purificación adicional.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,14 min; MS (ESIneg): m/z = 263 $[M-H]^-$

Intermedio 40

(rac)-2-hidroxi-1-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona

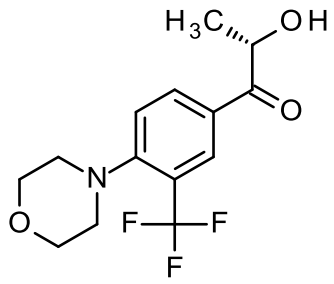


Una solución de 200 mg de 1-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (0,7 mmol, intermedio 6) y 35 mg de yodo (0,035 mmol) se calentó a 60 ºC durante la noche en 2 ml de DMSO. Después de enfriar, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación. Se añadió agua y EtOAc, la adición de solución de sulfito de sodio disipó la mayor parte del color. La capa de EtOAc se enjuagó con salmuera, se secó, se concentró y se sometió a cromatografía con 20-70% de EtOAc en hexano para producir 104 mg de un aceite amarillo claro (49%).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,13 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,93 – 3,81 (m, 4H), 3,74 (s, 1H), 3,10 (q, *J* = 3,9 Hz, 4H), 1,47 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -59,94. Masa 304 (M + 1)+.

Intermedio 41

(S)-2-hidroxi-1-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona

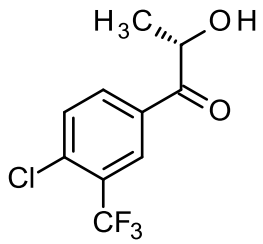


Siguiendo el procedimiento de la bibliografía (J. Org. Chem. **1992**, 57, 5067), a 50 ml of terc-butanol y 50 ml de agua se añadió 1 g demetanosulfonamida, y 14 g de AD-mix-□ (Aldrich) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de la adición de 4,87 g de (E)-4-(4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)morfolina (intermedio 13). La mezcla se mantuvo fría durante varias horas y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, la mezcla se enfrió en un baño de hielo, se añadieron 10 g de sulfito de sodio y se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua y EtOAc y el EtOAc se separó, se secó y se concentró. La cromatografía con 0-50% de EtOAc produjo 3,3 g de un sólido blanco (90%).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,71 (s, 1H), 3,17 – 3,03 (m, 4H), 1,48 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -59,94. MS: 304 (M + 1)+.

Intermedio 42

(S)-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxipropan-1-ona

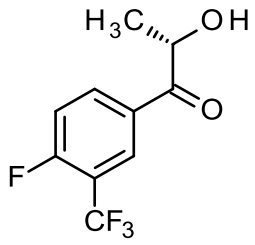


Siguiendo el procedimiento de la bibliografía (*J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 5067), a 150 ml de *terc*-butanol y 150 ml de agua se añadió 3 g demetanosulfonamida, y 45 g de AD-mix-

□□(Aldrich) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de la adición de 11,2 g de (E)-terc-butil((1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)prop-1-en-1-il)oxi)dimetilsilano (31,9 mmol, intermedio 10). La mezcla se mantuvo fría durante varias horas y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, la mezcla se enfrió en un baño de hielo, se añadieron 30 g de sulfito de sodio y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró y se añadió agua y EtOAc y el EtOAc se separó, se secó y se concentró. La cromatografía con 0-25% de EtOAc produjo 5,2 g de un aceite amarillo pálido (65%). Masa 253 (M + 1)+.

Intermedio 43

(S)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxipropan-1-ona

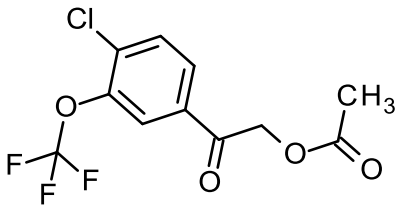


Siguiendo el procedimiento de la bibliografía (*J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 5067), a 90 ml of *terc*-butanol y 90 ml de agua se añadió 1,8 g demetanosulfonamida, y 26 g de AD-mix-□ (Aldrich) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de la adición de 6,0 g de (E)-terc-butil((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)prop-1-en-1-il)oxi)dimetilsilano (18 mmol, intermedio 14). La mezcla se mantuvo fría durante varias horas y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, la mezcla se enfrió en un baño de hielo, se añadieron 18 g de sulfito de sodio y se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua y CH_2Cl_2 y el CH_2Cl_2 se separó, se secó y se concentró antes de la cromatografía con 0-30% de EtOAc, proporcionando 3,5 g de producto como un aceite (82%).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (dd, *J* = 6,7, 1,7 Hz, 1H), 8,17 (ddd, *J* = 8,3, 4,6, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,15 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 1H), 1,48 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61,78 (d, *J* = 12,5 Hz), -104,89 (q, *J* = 12,5 Hz). Masa 237 (M + 1)+.

Intermedio 44

acetato de 2-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-2-oxoetilo

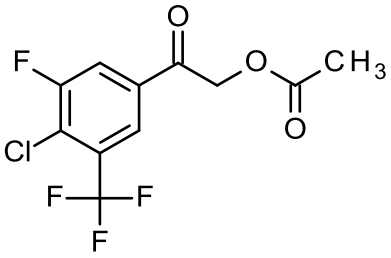


Se disolvió 2-bromo-1-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]etanona (2,80 g, 8,82 mmol, intermedio 22) en acetonitrilo (4,8 ml) bajo nitrógeno, se añadió acetato de potasio (2,60 g, 26,5 mmol) y yoduro de potasio (1,46 g, 8,82 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo 2,50 g,(96 % de rendimiento) se usó sin purificación adicional.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,14 min; MS (ESIneg): m/z = 263 $[M-H]^-$

Intermedio 45

acetato de 2-[4-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxoetilo

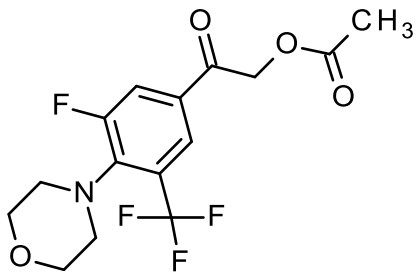


A una solución de 2-bromo-1-[4-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona (18 g, 56 mmol, intermedio 18) en 200 ml de N,N-dimetilformamida se añadió acetato de potasio, 11,1 g (113 mmol), yoduro de potasio, 9,4 g (56,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción, se añadió agua helada y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar 16,4 g (crudo) del producto como un aceite amarillo.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,39-8,31 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 2,16 (s, 3H)

Intermedio 46

acetato de 2-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxoetilo

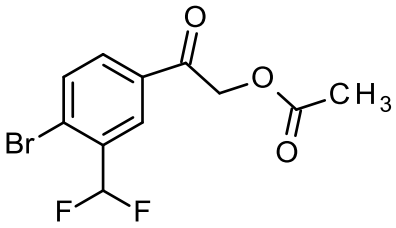


El compuesto del título se sintetizó en analogía con el Intermedio 45 a partir del Intermedio 24.

MS(ESIpos): m/z = 350 (M+H)+.

Intermedio 47

acetato de 2-[4-bromo-3-(difluorometil)fenil]-2-oxoetilo

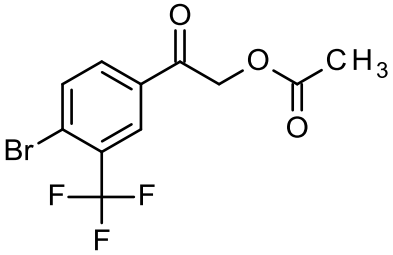


El compuesto del título se sintetizó en analogía con el Intermedio 45 a partir del Intermedio 25.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,14 (s, 1H), 8,08-7,96 (m, 2H), 7,40-7,03 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,16 (s, 3H)

Intermedio 48

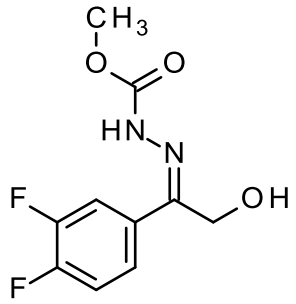
acetato de 2-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]-2-oxoetilo



El compuesto del título se sintetizó en analogía con el Intermedio 45 a partir del Intermedio 26.

Intermedio 49

2-[1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxietilideno]hidrazinacarboxilato de metilo

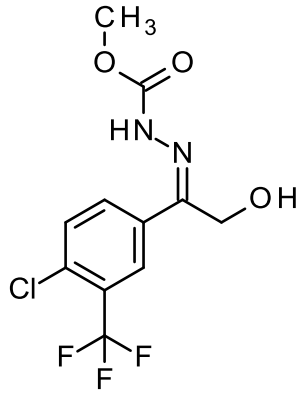


Se disolvió 1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxietanona (1,20 g, 6,97 mmol, intermedio 27) en metanol. Se añadió hidrazinacarboxilato de metilo (1,13 g, 12,5 mmol) y ácido clorhídrico acuoso (1N) hasta que se alcanzó un valor de pH de 5,5. La mezcla de reacción se agitó 5 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío para obtener el compuesto crudo del título (2,4 g, cant.), que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

LC-MS (Método 1): R_t =0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 245 $[M+H]^+$

Intermedio 50

2-{1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxietilideno}hidrazinacarboxilato de metilo

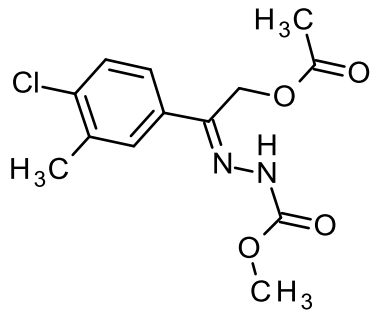


A una solución de 1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxietanona (700 mg, 2,93 mmol, intermedio 28) en metanol (7,0 ml) se añadió hidrazinacarboxilato de metilo (396 mg, 4,40 mmol) y con ácido clorhídrico acuoso (1N) se ajustó un pH de 5,5. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener 1,2 g del compuesto crudo del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 311 $[M+H]^+$

Intermedio 51

2-[2-(acetiloxi)-1-(4-cloro-3-metilfenil)etilideno]hidrazinacarboxilato de metilo

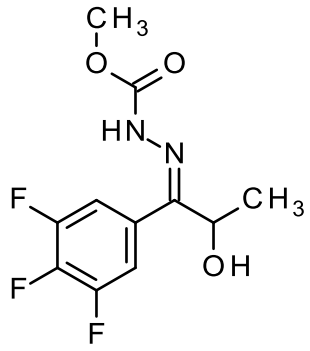


A una solución de acetato de 2-(4-cloro-3-metilfenil)-2-oxoetilo (2,80 g, 12,4 mmol, intermedio 35) en metanol (32,0 ml) se añadió hidrazinacarboxilato de metilo (1,78 g, 19,8 mmol) y se ajustó un pH de 5,5 con ácido clorhídrico acuoso (1N). La mezcla reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, para obtener 3,6 g (98% de rendimiento) del compuesto crudo del título, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

Intermedio 52

(rac)-2-[2-hidroxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propilideno]hidrazinacarboxilato de metilo



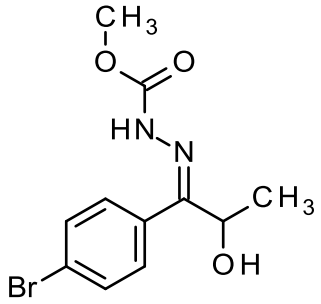
Se disolvió (rac)-2-hidroxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propan-1-ona (1,62 g, 7,94 mmol, intermedio 29) en metanol. Se añadió hidrazinacarboxilato de metilo (1,29 g, 14,3 mmol) y ácido clorhídrico acuoso (1N) hasta que se alcanzó un valor de pH de 5,5. La mezcla de reacción se agitó 24 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío y el residuo se

purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo, gradiente: 12 % --> 100% de acetato de etilo) y proporcionó el compuesto del título 950 mg (43 % de rendimiento).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,03 min; MS (ESIneg): m/z = 275 $[M-H]^-$

Intermedio 53

(rac)-2-[-1-(4-bromofenil)-2-hidroxipropilideno]hidrazinacarboxilato de etilo

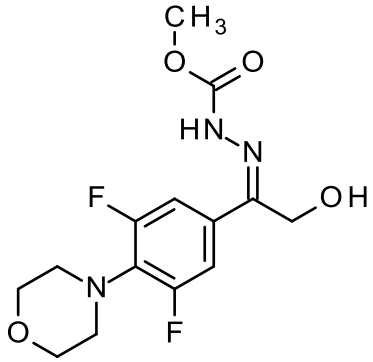


Se disolvió (rac)-1-(4-bromofenil)-2-hidroxipropan-1-ona (1,15 g, 5,02 mmol, intermedio 30) en metanol. Se añadió hidrazinacarboxilato de metilo (814 mg, 9,04 mmol) y ácido clorhídrico acuoso (1N) hasta que se alcanzó un valor de pH de 5,5. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo, gradiente: 2% -> 100% de acetato de etilo) produjo el compuesto del título (600 mg, 40 % de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$

Intermedio 54

2-{1-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-2-hidroxietilideno}hidrazinacarboxilato de metilo



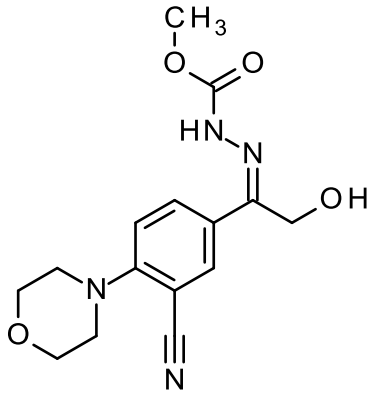
Se disolvió 1-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-2-hidroxietanona (460 mg, 1,79 mmol, intermedio 31) en metanol (4,0 ml). Se añadió hidrazinacarboxilato de metilo (290 mg, 3,22

mmol) y ácido clorhídrico acuoso (18 µl, 1,0 M, 18 µmol) hasta que se alcanzó un valor de pH de 5,5. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío para obtener el compuesto crudo del título (30 mg, 5% de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

Intermedio 55

2-{1-[3-ciano-4-(morfolin-4-il)fenil]-2-hidroxietilideno}hidrazinacarboxilato de metilo

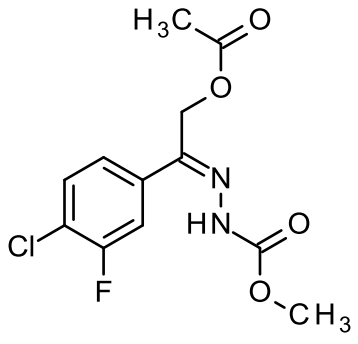


Se disolvió 5-(hidroxiacetil)-2-(morfolin-4-il)benzonitrilo (570 mg, 2,31 mmol, intermedio 32) en metanol. Se añadió hidrazinacarboxilato de metilo (375 mg, 4,17 mmol) y ácido clorhídrico acuoso (1N) hasta que se alcanzó un valor de pH de 5,5. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para obtener el compuesto crudo del título 600 mg, (81% de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 319 $[M+H]^+$

Intermedio 56

2-[2-(acetiloxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etilideno]hidrazinacarboxilato de metilo

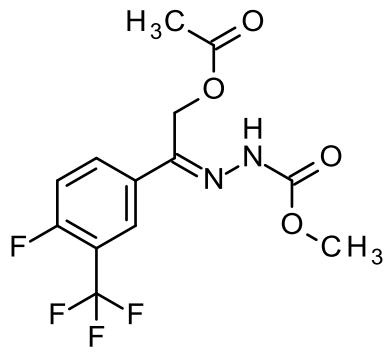


Se disolvió acetato de 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetilo (5,40 g, 23,4 mmol, intermedio 38) en metanol (16 ml, 380 mmol). Se añadió hidrazinacarboxilato de metilo (3,80 g, 42,1 mmol) y ácido clorhídrico acuoso (1N) hasta que se alcanzó un valor de pH de 5,5. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío para obtener el compuesto crudo del título (7 g, cant.), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

Intermedio 57

(2)-2-{2-(acetiloxi)-1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etilideno}hidrazinacarboxilato de metilo

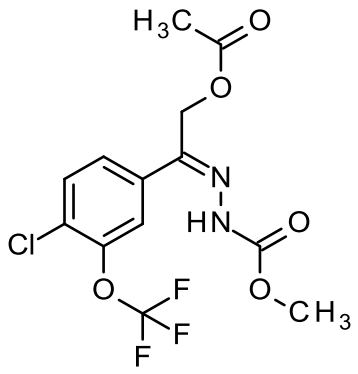


Se disolvió acetato de 2-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-2-oxoetilo (95,0 mg, 360 µmol, intermedio 39) en metanol (2,0 ml) y se acidificó a pH 5 usando ácido clorhídrico acuoso (1M). Luego se añadió hidrazinacarboxilato de metilo (32,4 mg, 360 µmol) y la mezcla se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el material crudo se usó sin purificación adicional.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIneg): m/z = 335 $[M-H]^-$

Intermedio 58

(2)-2-{2-(acetiloxi)-1-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]etiliden}hidracina-carboxilato de metilo

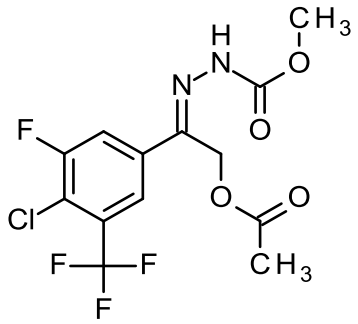


Se disolvió acetato de 2-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-2-oxoetilo (2,50 g, 8,43 mmol, intermedio 44) en metanol (11 ml, 270 mmol) y se acidificó a pH 5 usando ácido clorhídrico acuoso (1M). Luego se añadió hidrazinacarboxilato de metilo (1,37 g, 15,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el material crudo 2,2 g (71% de rendimiento) se usó sin purificación adicional.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min; MS (ESIneg): m/z = 367 $[M-H]^-$

Intermedio 59

(2Z)-2-{2-(acetiloxi)-1-[4-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etilideno}hidrazina-1-carboxilato de metilo

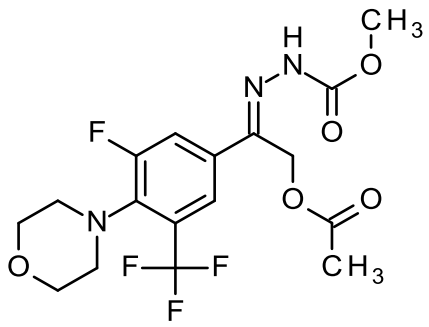


El compuesto del título se sintetizó en analogía con el Intermedio 58 a partir del Intermedio 45.

MS (ESIpos):m/z = 371 (M+H)+

Intermedio 60

(2Z)-2-{2-(acetiloxi)-1-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil]etilideno}hidrazina-1-carboxilato de metilo

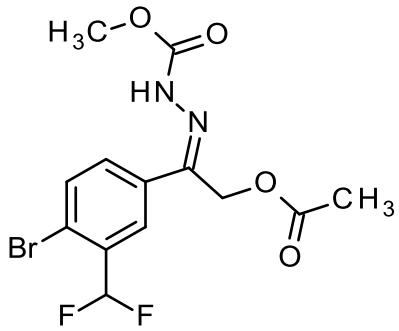


El compuesto del título se sintetizó en analogía con el Intermedio 58 a partir del Intermedio 46.

MS(ESIpos): m/z = 422 (M+H)+.

Intermedio 61

(2E)-2-{2-(acetiloxi)-1-[4-bromo-3-(difluorometil)fenil]etilideno}hidrazina-1-carboxilato de metilo

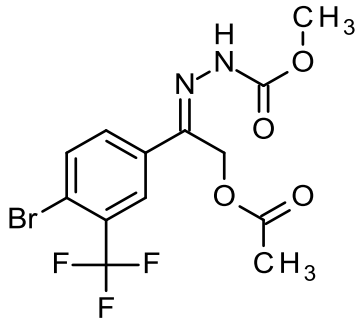


El compuesto del título se sintetizó en analogía con el Intermedio 58 a partir del Intermedio 47.

MS (ESIpos): m/z = 379 [M+H]+.

Intermedio 62

(2Z)-2-{2-(acetiloxi)-1-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]etilideno}hidrazina-1-carboxilato de metilo

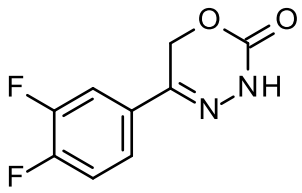


El compuesto del título se sintetizó en analogía con el Intermedio 58 a partir del Intermedio 48.

MS(ESIpos): m/z = 398 (M+H)+.

Intermedio 63

5-(3,4-difluorofenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



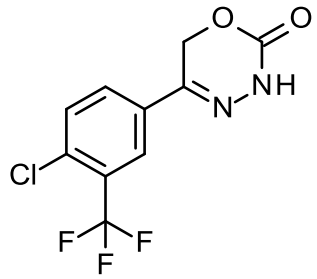
A una solución de 2-[1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxietilideni]hidrazinacarboxilato de metilo (2,40 g, 9,83 mmol, intermedio 49) en acetonitrilo (20 ml) se añadió carbonato de potasio (2,04 g, 14,7 mmol) y la mezcla se agitó a 60 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío se diluyó con agua. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó, para obtener 1,20 g (58% de rendimiento) del compuesto deseado del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 213 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (0,66), 2,518 (0,81), 2,523 (0,52), 5,354 (16,00), 7,514 (0,58), 7,535 (1,33), 7,539 (0,65), 7,555 (1,45), 7,561 (1,43), 7,568 (1,29), 7,572 (1,29), 7,580 (2,74), 7,585 (1,75), 7,595 (0,49), 7,607 (0,41), 7,747 (0,91), 7,752 (0,87), 7,767 (0,94), 7,772 (0,94), 7,778 (0,92), 7,782 (0,85), 7,798 (0,79), 7,801 (0,73), 11,168 (2,49).

Intermedio 64

5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



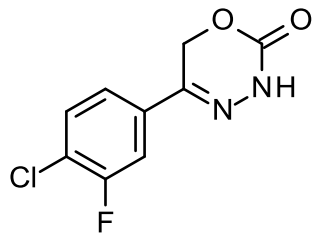
A una solución de 2-{1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxietilideno}hidrazinacarboxilato de metilo (1,10 g, 3,54 mmol, intermedio 50) en acetonitrilo (9 ml) se añadió carbonato de potasio (489 mg, 3,54 mmol) y la mezcla se agitó 3 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se concentró al vacío. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó, para obtener 700 mg (71% de rendimiento, 90% de pureza) del compuesto deseado del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 279 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (4,51), 2,518 (0,60), 2,523 (0,42), 5,427 (16,00), 7,827 (1,88), 7,848 (2,46), 7,979 (1,39), 7,984 (1,44), 8,000 (1,05), 8,005 (1,14), 8,081 (2,49), 8,087 (2,21), 11,267 (1,72).

Intermedio 65

5-(4-cloro-3-fluorofenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



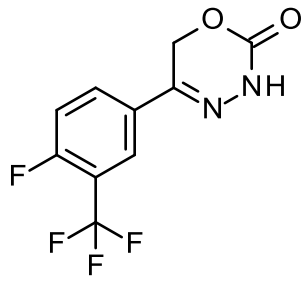
A una solución de 2-[2-(acetiloxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etilideno]hidrazinacarboxilato de metilo (4,15 g, 13,7 mmol, intermedio 56) en etanol (21 ml) se añadió etanolato de sodio (7,7 ml, 21% en EtOH, 21 mmol) y la mezcla se agitó 17 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua, el precipitado se separó por filtración y se secó para obtener 1,60 g (51% de rendimiento) del compuesto deseado del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,518 (0,57), 5,361 (16,00), 7,571 (1,23), 7,575 (1,31), 7,593 (1,77), 7,597 (1,79), 7,675 (2,38), 7,695 (2,83), 7,716 (3,58), 7,720 (2,03), 7,742 (2,00), 7,747 (1,86), 11,223 (1,69).

Intermedio 66

5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



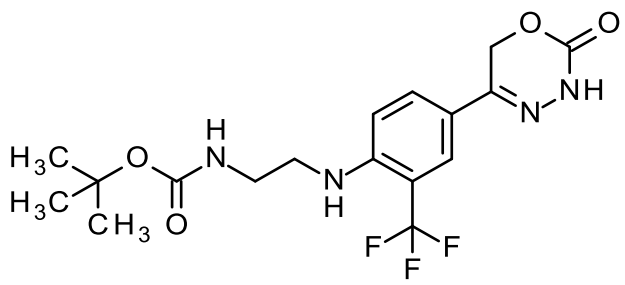
(2)-2-{2-(acetiloxi)-1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etilideno}hidrazinacarboxilato de metilo (3,30 g, 9,81 mmol, intermedio 57) se suspendió en etanol (83 ml) bajo nitrógeno y se añadió una solución de etilato sodio en etanol (5,5 ml, 21% de pureza, 15 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua y se agitó durante 1 hora. El precipitado se separó por filtración. El filtro restante se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 2,50 g (95% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIneg): m/z = 261 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,228 (0,61), 1,246 (1,18), 1,264 (0,57), 2,327 (0,49), 2,669 (0,50), 4,164 (0,49), 4,181 (0,47), 4,631 (1,19), 5,421 (16,00), 7,617 (1,38), 7,640 (2,05), 7,665 (1,50), 8,028 (2,22), 8,045 (2,02), 8,060 (1,16), 8,066 (1,06), 8,072 (1,26), 8,081 (1,28), 8,088 (1,01), 8,094 (1,06), 11,215 (0,91).

Intermedio 67

{2-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)anilino]etil}carbamato de terc-butilo



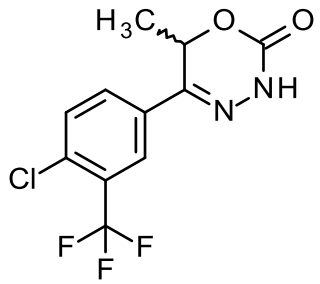
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 572 µmol, intermedio 66) en DMSO (500 µl) y se añadió (2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (200 µl, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 16 horas. Se añadió DMSO (2 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se extrajo tres veces con MTBE y las fases orgánicas combinadas se secaron al vacío. El precipitado se suspendió en diclorometano, se filtró y se lavó con MTBE. El precipitado se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, luego las fases orgánicas se concentraron al vacío. El precipitado se suspendió en MTBE, se filtró y se lavó con MTBE y agua. Después de secar al vacío, se obtuvieron 95,0 mg (95% de pureza, 39% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,376 (16,00), 2,518 (0,78), 2,522 (0,49), 3,137 (0,54), 3,152 (0,62), 3,247 (0,60), 3,261 (0,54), 5,299 (4,30), 6,043 (0,46), 6,916 (0,51), 6,939 (0,52), 7,051 (0,45), 7,733 (1,74), 7,752 (0,41), 10,884 (1,04).

Intermedio 68

(rac)-5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



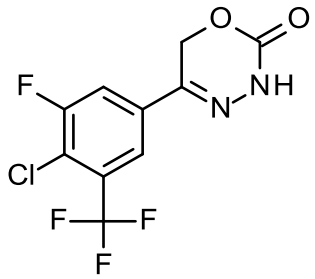
A una solución de (rac)-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxipropan-1-ona (400 mg, 1,19 mmol, intermedio 34) en MeOH (1,2 ml) se añadió hidrazinacarboxilato de metilo (118 mg, 1,31 mmol) y 0,1M de solución acuosa adicional de cloruro de hidrógeno (2 gotas, 2,02 µmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material residual se destiló azeotrópicamente con MeOH (x2). Se añadió solución de NaOMe metanólica recién preparada [Na (109 mg, 4,75 mmol) consumida en MeOH (3,1 ml)] y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución de NaOMe metanólica adicional recién preparada [Na (109 mg, 4,75 mmol) consumida en MeOH (3,1 ml)] y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. Se añadió AcOH (506 µl, 8,84 mmol) y la solución se concentró y se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se aisló, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un residuo crudo. El residuo

se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (25 g de KP-Sil, eluyendo con heptano-EtOAc, 1:0 a 1:1). El sólido impuro obtenido se volvió a purificar mediante cromatografía Biotage Isolera™ (10 g de KP-Sil, eluyendo con heptano-EtOAc, 1:0 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (185,7 mg, 49% de rendimiento, 92% de pureza) como un sólido blanquecino. LCMS (Método 3, 2 min) 94% @ Rt = 1,14 min, MS (ESIpos): m/z = 292.8 (M+H)+ [Ionización débil] LCMS (Método 4, 7 min) 92% @ Rt = 3,18 min, MS (ESIpos): m/z = 292.9 (M+H)+ [Ionización débil] RMN de ^{1}H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,53 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,20 (br, s, 1H). Análisis quiral: Columna: Celulosa-3 25 cm, fase móvil: 20% IPA : 80% CO_2, tasa de flujo: 4 ml/min, UV a 280 nm, tiempo de ejecución: 7 min, MS de ion neg ion

LC-MS (Método 4, 7 min): R_t = 3,18 min; MS (ESIpos): m/z = 293 $[M+H]^+$

Intermedio 69

5-[4-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

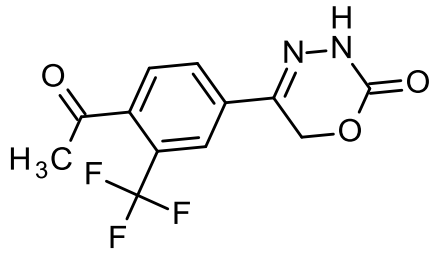


A una solución de (2Z)-2-{2-(acetiloxi)-1-[4-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etilideno}hidrazina-1-carboxilato de metilo (20 g, 36% de pureza, intermedio 59), en 200 ml de etanol, se añadió hidruro de sodio, 0,39 g (9,7 mmol, 60% de pureza), luego la mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 2 horas bajo nitrógeno. Una vez completada la reacción, la mezcla se acidificó a pH=1 con HCl (1N). El disolvente se eliminó al vacío directamente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa C18: [Fase A móvil: Waters (NH4HCO3 al 0,1%), Fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 80 ml/min; Gradiente: 40% B a 70% B en 25 min] para proporcionar 2,01 g (34,4%) del producto como un sólido blanco.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,35 (br s, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 5,43 (s, 2H)

Intermedio 70

5-[4-acetil-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

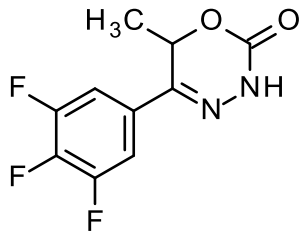


A una solución de 5-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (500 mg, 1,5 mmol, intermedio 78),en 30 ml de 1,4-dioxano se añadió tributil(1-etoxivinil)estanano, 838 mg (2,3 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), 89 mg (0,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a 110 ºC durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 15 ml de la solución de ácido clorhídrico (1 M). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas adicionales. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 3:1) para proporcionar 320 mg (65%) del producto como un sólido amarillo.

MS(ESIpos): m/z = 287 (M+H)+.

Intermedio 71

(rac)-6-metil-5-(3,4,5-trifluorofenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



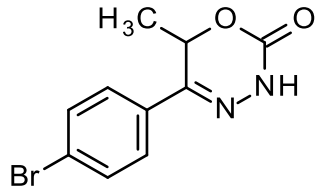
A una solución de (rac)-2-[2-hidroxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propilideno]hidrazinacarboxilato de metilo (95,0 mg, 344 µmol, intermedio 52) en tolueno (2,0 ml) se añadió carbonato de potasio (143 mg, 1,03 mmol) y esta mezcla se agitó a 50 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con diclorometano. El precipitado se separó por filtración y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 5,00 mg (95% de pureza, 6% de rendimiento) del compuesto deseado del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 245 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,400 (16,00), 1,417 (15,92), 2,074 (1,45), 2,518 (9,20), 2,523 (6,26), 5,768 (1,18), 5,785 (4,51), 5,802 (4,43), 5,820 (1,15), 7,668 (0,50), 7,679 (3,67), 7,695 (3,93), 7,702 (4,09), 7,719 (3,89), 7,730 (0,53), 11,337 (5,65).

Intermedio 72

(rac)-5-(4-bromofenil)-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



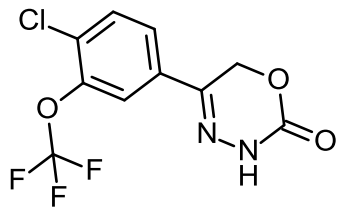
(rac)-2-[-1-(4-bromofenil)-2-hidroxipropilideno]hidrazinacarboxilato de metilo (600 mg, 1,99 mmol, intermedio 53) y carbonato de potasio (826 mg, 5,98 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (9 ml) y la mezcla se agitó a 50 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con diclorometano. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío, para obtener 430 mg (95% de pureza, 76% de rendimiento) del compuesto deseado del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIneg): m/z = 269 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,404 (14,54), 1,421 (14,87), 2,518 (1,89), 2,523 (1,26), 5,754 (1,10), 5,758 (0,51), 5,771 (4,34), 5,789 (4,17), 5,806 (1,06), 7,647 (0,53), 7,650 (2,93), 7,652 (2,17), 7,656 (1,32), 7,667 (2,22), 7,673 (16,00), 7,677 (3,81), 7,681 (3,98), 7,684 (15,37), 7,691 (2,09), 7,701 (1,39), 7,705 (2,06), 7,707 (2,93), 11,196 (1,47).

Intermedio 73

5-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



(2)-2-{2-(acetiloxi)-1-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]etilideno}hidrazina-carboxilato de metilo (892 mg, 2,42 mmol, intermedio 58) se disolvió en etanol (10 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió lentamente hidruro de sodio (290 mg, 60% de pureza, 7,26 mmol) y la mezcla

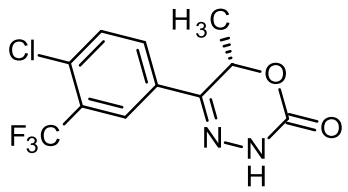
se agitó a 0 ºC durante 10 minutos. El disolvente se eliminó al vacío y se añadió agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron con un filtro resistente al agua y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía para obtener 160 mg (90% de pureza, 20% de rendimiento) del compuesto deseado del título.

LC-MS (Método 1): Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 295 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,154 (0,47), 1,172 (0,89), 1,190 (0,49), 1,987 (1,79), 2,518 (1,28), 2,523 (0,86), 4,034 (0,40), 5,393 (16,00), 7,734 (1,70), 7,739 (1,86), 7,755 (3,02), 7,760 (3,48), 7,803 (5,56), 7,825 (2,96), 7,844 (1,95), 7,848 (2,51), 7,851 (1,79), 11,245 (3,27).

Intermedio 74

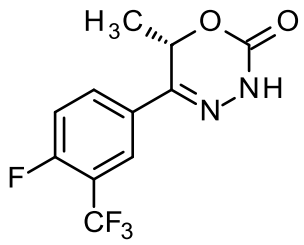
(6S)-5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



A 5,0 g de (S)-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxipropan-1-ona (intermedio 42) en 20 ml de MeOH se añadió 1,94 g de hidrazinacarboxilato de metilo (21,6 mmol) y 12 gotas de solución de HCl 0,1 N (*J. Med. Chem*. **1992**, *35*, 163) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, la reacción se concentró, se añadió MeOH y se concentró para eliminar el HCl y el agua (dos veces). A eso se añadió una solución de NaOMe (2,26 g de Na (98,4 mmol) consumidos en 60 ml de MeOH). Después de 1 hora 40 minutos, se añadieron 5,9 ml de HOAc (98 mmol) y la solución se concentró y se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se eliminó, se secó y se concentró. La cromatografía con 0-20% de EtOAc en hexano seguido de la recristalización a partir de CH_2Cl_2 y hexano produjo 3,55 g de producto como un sólido blanco (62%).
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,56 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,65 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -62,93. LC-MS (Método 5): Masa 293 (M + 1)+. Análisis de SFC quiral (Columna: ChiralPak AS-H, 250x4,6 mm, 5 um, modificador de fase móvil: 100% de metanol, gradiente: 5 a 50% de metanol durante 10 min, tasa de flujo: 4 ml/min, contrapresión: 100 bar, temperatura de columna: 40 ºC. La detección UV fue de 200-400 nm) mostró tiempos de retención de enantiómeros separados a 5,54 y 5,95 minutos en una relación de 98,9:1,1.

Intermedio 75

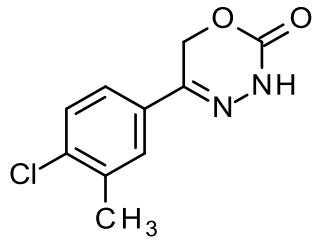
(6*S*)-5-(-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



A 3,4 g de (*S*)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxipropan-1-ona (14 mmol, intermedio 43) en 15 ml de MeOH y 1,41 g de hidrazinacarboxilato de metilo (15,7 mmol) se añadieron 9 gotas de solución de HCl 0,1 N (*J. Med. Chem*. **1992**, *35*, 163) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, la reacción se concentró, se añadió MeOH y se concentró para eliminar el HCl y el agua (dos veces). A eso se añadió una solución de NaOMe (1,64 g de Na (71,5 mmol) consumidos en 45 ml de MeOH). Después de 2 horas, se añadieron 4,3 ml de HOAc (72 mmol) y la solución se concentró y se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se eliminó, se secó y se concentró. La cromatografía con EtOAc al 10-40% en hexano proporcionó el producto como un aceite que se solidificó al reposar durante la noche, 2,25 g (57%). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1H), 7,95 (dd, *J* = 6,6, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (ddd, *J* = 8,3, 4,4, 2,3 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,56 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,65 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61,68 (d, *J* = 12,6 Hz), -110,74 (q, *J* = 12,7 Hz). LC-MS (Método 5): Masa 277 (M + 1)+.

Intermedio 76

5-(4-cloro-3-metilfenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



A una solución de 2-[2-(acetiloxi)-1-(4-cloro-3-metilfenil)etilideno]hidrazina-carboxilato de metilo (3,60 g, 12,1 mmol, intermedio 51) en acetonitrilo (63 ml) se añadió carbonato de potasio (1,67 g, 12,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 50 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se concentró al vacío. El precipitado se separó por filtración,

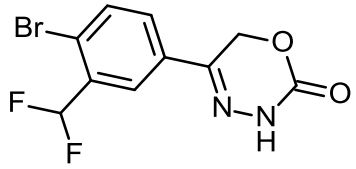
se lavó con agua, se agitó en MTBE, se separó por filtración y se secó para obtener 500 mg (19% de rendimiento, 97% de pureza) del compuesto deseado del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 225 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (0,97), 2,363 (14,47), 2,518 (0,67), 2,522 (0,51), 5,344 (16,00), 7,485 (2,22), 7,506 (4,13), 7,548 (1,82), 7,553 (1,83), 7,569 (0,93), 7,574 (1,01), 7,701 (2,51), 7,705 (2,30), 11,114 (1,64).

Intermedio 77

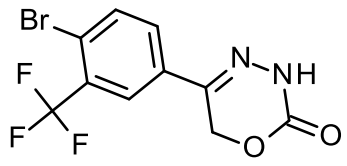
5-[4-bromo-3-(difluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



A una solución de 2-(2-acetoxi-1-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)etilideno)-hidrazinacarboxilato de metilo, 8 g (21,0 mmol, intermedio 61), en 100 ml de etanol, se añadió hidruro de sodio, 0,8 g (33,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 3 horas. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para proporcionar 4,2 g del producto como un sólido amarillo. Se purificaron 100 mg por HPLC Prep. [Columna: Xbridge prep C18 5um 19 * 150m; fase móvil A: Waters (NH4HCO3 al 0,1%), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 ml/min; Gradiente: 30% B a 55% B en 8 min; 254 y 220 nm; t = 7,12 min] para proporcionar 44,4 mg de producto como un sólido blanco. MS(ESIpos): m/z = 303 (M-H)+.

Intermedio 78

5-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



A una solución de 2-(2-acetoxi-1-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)etilideno)-hidrazinacarboxilato de metilo, 1,4 g (2,7 mmol, intermedio 62), en 50 ml de etanol, se

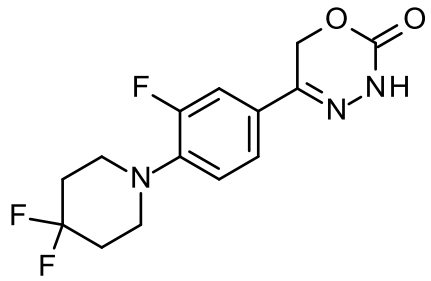
añadió hidruro de sodio, 0,2 g (4,1 mmol, 60% de pureza) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, el valor de pH se ajustó a 6~7 con solución de cloruro de hidrógeno 1N, luego se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/1) para proporcionar 0,43 g (49 %) del producto como un sólido amarillo.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,27 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 5,43 (s, 2H)

SECCIÓN EXPERIMENTAL - EJEMPLOS

Ejemplo 1

5-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-y)-3-fluorofenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



A una solución de 5-(3,4-difluorofenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (160 mg, 754 µmol, intermedio 63) en N,N-diisopropiletilamina (530 µl, 3,1 mmol) se añadió clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (1:1) (357 mg, 2,26 mmol) y una pequeña cantidad de carbonato de calcio. La mezcla de reacción se agitó durante 6 días a 110 ºC. Luego se añadió agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron con un filtro resistente al agua y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 25,0 mg (95% de pureza, 10% de rendimiento) del compuesto deseado del título.

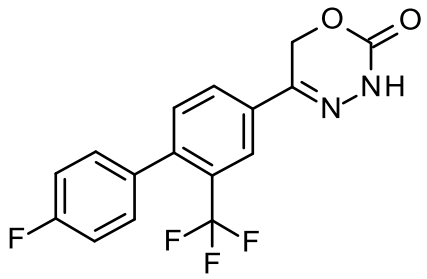
LC-MS (Método 1): R_t =1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 314 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,069 (0,91), 2,074 (2,12), 2,082 (1,38), 2,104 (1,99), 2,118 (2,69), 2,132 (1,99), 2,153 (1,38), 2,166 (0,91), 2,518 (4,19), 2,523 (2,66), 3,206 (3,71), 3,221 (4,90), 3,234 (3,52), 5,307 (16,00), 7,126 (1,37), 7,148 (2,40), 7,170

(1,61), 7,448 (1,73), 7,453 (2,00), 7,469 (1,37), 7,475 (2,17), 7,482 (2,44), 7,487 (1,47), 7,517 (2,05), 7,523 (1,78), 11,025 (5,03).

Ejemplo 3

5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



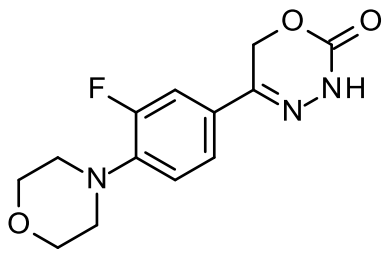
A 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (90,0 mg, 323 µmol, intermedio 64), ácido (4-fluorofenil)borónico (45,2 mg, 323 µmol), carbonato de potasio (89,3 mg, 646 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (9,24 mg, 19,4 µmol) en 1,4-dioxano (830 µl) y agua (250 µl) (atmósfera de nitrógeno) se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (7,62 mg, 9,69 µmol) y la mezcla se agitó 2 horas a 80 ºC. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron con un filtro resistente al agua y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 39,0 mg (90 % de pureza, 32 % de rendimiento) del compuesto deseado del título.

LC-MS (Método 1): R_t =1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11,25 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 5,47 (s, 2H)

Ejemplo 4

5-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



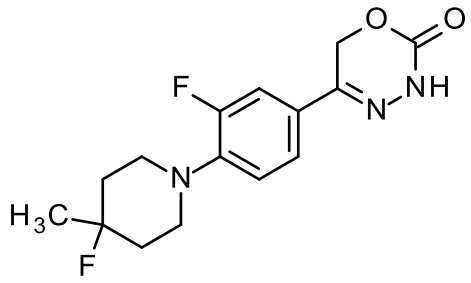
5-(3,4-difluorofenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (160 mg, 754 µmol, intermedio 63) en morfolina (3,3 ml, 38 mmol) se agitó 18 horas a 110 ºC. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo, gradiente: 25 % -> 100 % de acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (47,0 mg, 21% de rendimiento) en una pureza del 95%.

LC-MS (Método 1): Rt = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 280 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,988 (0,44), 2,518 (1,55), 2,523 (1,03), 3,063 (4,44), 3,075 (5,51), 3,087 (4,72), 3,730 (4,99), 3,741 (5,47), 3,752 (4,67), 5,304 (16,00), 5,759 (0,42), 7,052 (1,25), 7,075 (2,47), 7,097 (1,51), 7,457 (1,53), 7,463 (2,35), 7,470 (2,13), 7,475 (2,25), 7,480 (1,82), 7,483 (1,59), 7,507 (2,04), 7,512 (1,63), 11,017 (4,58).

Ejemplo 5

5-[3-fluoro-4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



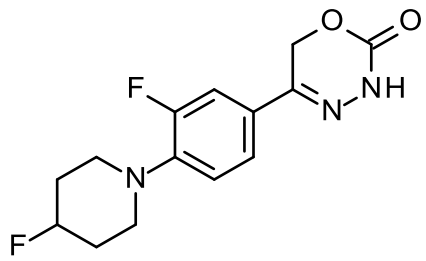
A una solución de 5-(3,4-difluorofenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (149 mg, 702 µmol, intermedio 63) en N,N-diisopropiletilamina (490 µl, 2,8 mmol) se añadió clorhidrato de 4-fluoro-4-metilpiperidina (1:1) (216 mg, 1,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a 100 ºC. Luego se añadió agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron con un filtro resistente al agua y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 39,0 mg (95% de pureza, 17 % de rendimiento) del compuesto deseado del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 310 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,38 (d, J=21,60 Hz, 3 H) 1,87 (m, 4 H) 2,90 - 3,06 (m, 2 H) 3,27 (m, J=12,42 Hz, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 7,05 - 7,18 (m, 1 H) 7,40 - 7,54 (m, 2 H) 11,00 (s, 1 H).

Ejemplo 6

5-[3-fluoro-4-(4-fluoropiperidin-1-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



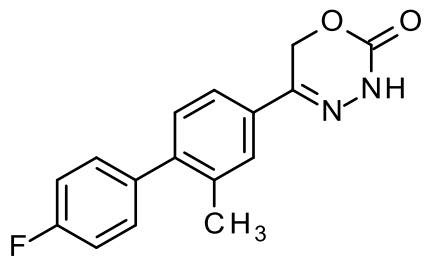
A una solución de 5-(3,4-difluorofenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (102 mg, 481 µmol, intermedio 63) en N,N-diisopropiletilamina (330 µl, 1,9 mmol) se añadió clorhidrato de 4-fluoropiperidina (1:1) (134 mg, 962 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante el fin de semana. Luego se añadió acetonitrilo y la mezcla se agitó nuevamente a 90 ºC durante un fin de semana. Luego se añadió agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron con un filtro resistente al agua y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 20,0 mg (95% de pureza, 13 % de rendimiento) del compuesto deseado del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 296 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,809 (0,47), 1,818 (0,74), 1,826 (0,82), 1,835 (1,03), 1,843 (1,16), 1,851 (1,22), 1,860 (0,99), 1,868 (1,02), 1,877 (0,69), 1,886 (0,41), 1,950 (0,61), 1,960 (0,64), 1,971 (0,74), 1,981 (0,63), 1,993 (0,47), 2,004 (0,69), 2,014 (0,75), 2,024 (0,63), 2,036 (0,73), 2,045 (0,62), 2,058 (0,46), 2,075 (5,42), 2,518 (2,16), 2,523 (1,42), 3,026 (0,83), 3,036 (1,01), 3,044 (0,97), 3,055 (1,64), 3,067 (1,34), 3,074 (1,35), 3,084 (1,06), 3,198 (1,12), 3,221 (1,46), 3,247 (0,76), 4,783 (0,50), 4,791 (0,63), 4,800 (0,48), 4,905 (0,50), 4,913 (0,62), 4,922 (0,49), 5,299 (16,00), 7,083 (0,99), 7,107 (2,27), 7,129 (1,56), 7,435 (1,65), 7,440 (2,08), 7,459 (4,84), 7,492 (2,10), 7,497 (1,72), 11,007 (4,72).

Ejemplo 7

5-(4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



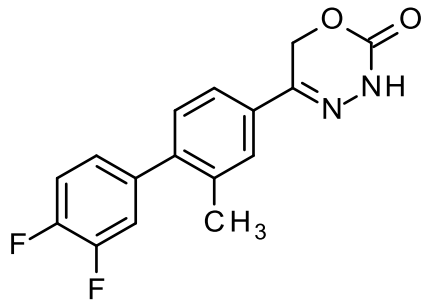
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 76 a partir de ácido 4-(fluorofenil)borónico.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,09 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,32-7,26 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 2,26 (s, 3H)

Ejemplo 8

5-(3',4'-difluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



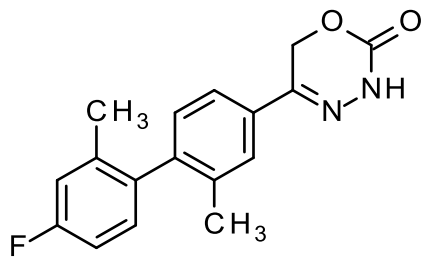
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 76.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (0,85), 2,278 (15,36), 2,518 (1,87), 2,523 (1,22), 5,384 (16,00), 7,204 (0,69), 7,208 (0,73), 7,215 (0,75), 7,219 (0,89), 7,226 (0,88), 7,229 (0,87), 7,236 (0,80), 7,240 (0,65), 7,301 (3,13), 7,320 (3,58), 7,477 (0,97), 7,483 (1,70), 7,497 (1,08), 7,505 (2,78), 7,511 (1,94), 7,526 (1,78), 7,532 (2,39), 7,554 (0,81), 7,599 (1,61), 7,602 (1,77), 7,619 (1,34), 7,622 (1,60), 7,666 (3,03), 11,103 (4,86).

Ejemplo 9

5-(4'-fluoro-2,2'-dimetilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



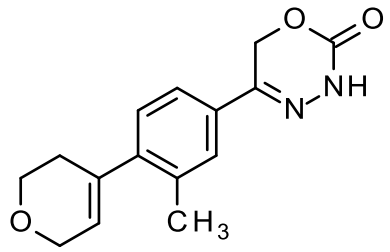
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 76.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,173 (0,74), 1,232 (0,71), 2,000 (16,00), 2,027 (14,86), 2,323 (0,49), 2,327 (0,66), 2,331 (0,50), 2,522 (3,19), 2,665 (0,49), 2,669 (0,66), 2,673 (0,50), 5,389 (13,67), 7,076 (1,45), 7,082 (1,74), 7,092 (2,67), 7,097 (1,77), 7,103 (2,09), 7,108 (2,77), 7,128 (0,46), 7,145 (2,99), 7,165 (3,29), 7,173 (1,61), 7,179 (1,47), 7,199 (1,43), 7,204 (1,39), 7,579 (1,67), 7,582 (1,73), 7,599 (1,52), 7,602 (1,62), 7,672 (3,16), 11,082 (4,13).

Ejemplo 10

5-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-metilfenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



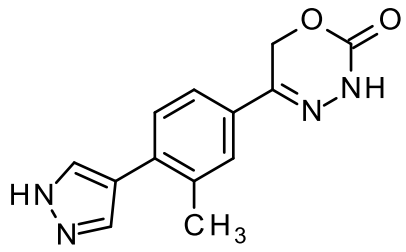
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 76.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 273 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,266 (1,67), 2,273 (2,29), 2,278 (2,32), 2,284 (1,79), 2,291 (1,33), 2,304 (16,00), 2,518 (1,39), 2,523 (0,91), 3,798 (2,85), 3,812 (6,11), 3,825 (2,73), 4,182 (1,67), 4,188 (4,45), 4,195 (4,45), 4,202 (1,71), 5,334 (15,96), 5,675 (1,70), 5,678 (2,51), 5,682 (1,73), 7,174 (3,10), 7,193 (3,46), 7,495 (1,62), 7,499 (1,80), 7,515 (1,35), 7,520 (1,65), 7,553 (3,14), 11,038 (4,63).

Ejemplo 11

5-[3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



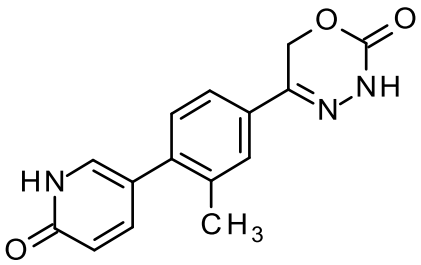
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 76.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,69 min; MS (ESIpos): m/z = 257 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (1,80), 2,327 (0,48), 2,425 (16,00), 2,522 (1,35), 2,539 (1,74), 2,669 (0,43), 5,356 (14,98), 7,490 (2,11), 7,511 (4,61), 7,538 (2,33), 7,542 (2,46), 7,559 (0,99), 7,562 (1,17), 7,606 (3,22), 7,811 (0,62), 8,060 (0,61), 11,033 (5,10), 13,065 (0,47).

Ejemplo 12

5-[3-metil-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



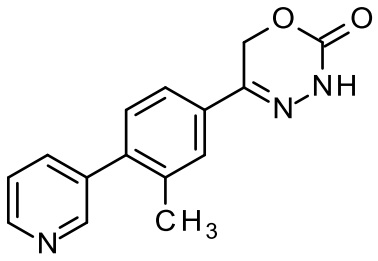
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 76.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,62 min; MS (ESIpos): m/z = 284 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,052 (0,76), 1,070 (0,42), 2,073 (4,95), 2,251 (0,91), 2,299 (15,80), 2,322 (0,85), 2,327 (1,18), 2,518 (3,08), 2,523 (2,05), 2,539 (1,31), 2,665 (0,58), 2,669 (0,82), 2,673 (0,58), 5,363 (16,00), 6,385 (3,14), 6,408 (3,19), 7,273 (3,32), 7,293 (3,74), 7,392 (2,30), 7,398 (2,52), 7,504 (2,67), 7,511 (2,34), 7,528 (2,45), 7,535 (2,25), 7,555 (1,76), 7,559 (1,92), 7,576 (1,45), 7,580 (1,67), 7,626 (3,23), 7,629 (2,90), 11,073 (5,50).

Ejemplo 13

5-[3-metil-4-(piridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



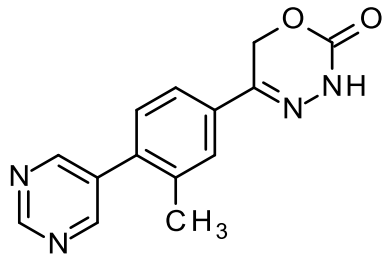
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 76.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,63 min; MS (ESIpos): m/z = 269 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,881 (0,51), 0,897 (0,57), 1,149 (0,58), 1,154 (0,62), 1,166 (0,64), 1,171 (0,76), 1,190 (0,46), 1,232 (1,40), 1,237 (0,80), 1,245 (0,59), 1,249 (1,17), 1,254 (0,57), 1,987 (1,11), 2,286 (14,79), 2,518 (2,63), 2,522 (1,86), 3,565 (14,67), 5,395 (16,00), 6,302 (0,81), 6,552 (0,70), 6,926 (0,50), 7,339 (3,03), 7,359 (3,43), 7,478 (1,32), 7,480 (1,35), 7,490 (1,34), 7,492 (1,40), 7,498 (1,50), 7,500 (1,52), 7,510 (1,45), 7,512 (1,47), 7,632 (1,61), 7,636 (1,75), 7,652 (1,35), 7,656 (1,55), 7,700 (2,93), 7,703 (2,67), 7,821 (1,27), 7,825 (1,67), 7,831 (1,30), 7,841 (1,16), 7,846 (1,52), 7,851 (1,09), 8,589 (2,72), 8,594 (4,18), 8,598 (2,45), 8,606 (1,96), 8,609 (1,78), 11,112 (4,34).

Ejemplo 14

5-[3-metil-4-(pirimidin-5-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



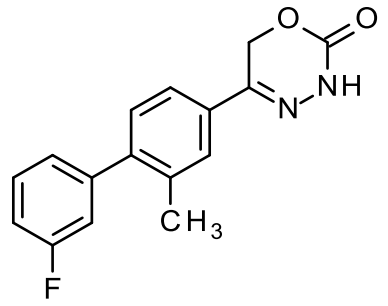
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 76.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 269 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,319 (12,30), 2,332 (0,49), 2,518 (1,72), 2,523 (1,21), 2,669 (0,43), 5,403 (12,20), 7,419 (2,41), 7,439 (2,83), 7,663 (1,35), 7,667 (1,42), 7,683 (1,09), 7,686 (1,22), 7,730 (2,45), 8,899 (16,00), 9,229 (6,75), 11,138 (3,44).

Ejemplo 15

5-(3'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



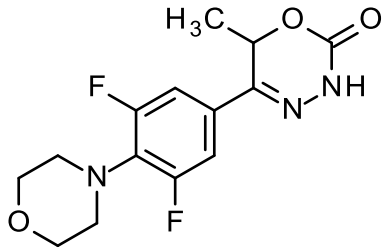
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 76.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,075 (2,59), 2,281 (15,90), 2,518 (2,55), 2,523 (1,79), 5,387 (16,00), 7,195 (1,20), 7,197 (2,06), 7,200 (1,75), 7,212 (1,77), 7,215 (3,98), 7,219 (3,51), 7,228 (1,73), 7,234 (1,62), 7,237 (1,60), 7,240 (1,45), 7,245 (1,67), 7,250 (1,96), 7,257 (0,46), 7,305 (3,31), 7,325 (3,65), 7,476 (0,88), 7,492 (1,19), 7,494 (1,03), 7,499 (1,04), 7,503 (0,54), 7,506 (0,46), 7,511 (1,00), 7,514 (1,02), 7,517 (1,02), 7,533 (0,76), 7,603 (1,67), 7,607 (1,80), 7,623 (1,38), 7,627 (1,60), 7,670 (3,10), 11,099 (4,72).

Ejemplo 17

(rac)-5-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



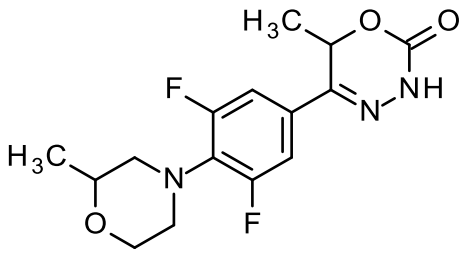
(rac)-6-metil-5-(3,4,5-trifluorofenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (50,0 mg, 205 µmol, intermedio 71) en morfolina (0,45 ml) se agitó a 100 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa, lo cual proporcionó 15,0 mg del compuesto del título (95% de pureza, 22% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 312 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,232 (0,71), 1,380 (14,79), 1,397 (16,00), 1,411 (3,93), 2,075 (2,64), 2,332 (3,00), 2,336 (1,36), 2,518 (14,71), 2,523 (9,79), 2,673 (3,00), 2,678 (1,29), 3,069 (0,93), 3,079 (2,00), 3,090 (2,00), 3,170 (7,79), 3,181 (5,86), 3,675 (8,79), 3,686 (9,57), 3,698 (8,14), 3,735 (1,93), 3,747 (3,07), 3,758 (1,79), 5,730 (1,07), 5,748 (4,36), 5,765 (4,29), 5,783 (1,07), 5,805 (1,07), 5,823 (1,07), 7,167 (0,57), 7,185 (0,50), 7,386 (0,71), 7,394 (1,07), 7,409 (6,36), 7,437 (6,21), 7,452 (0,79), 7,460 (0,57), 11,198 (9,64).

Ejemplo 18

5-{3,5-difluoro-4-[2-metilmorfolin-4-il]fenil}-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (Mezcla de estereoisómeros)



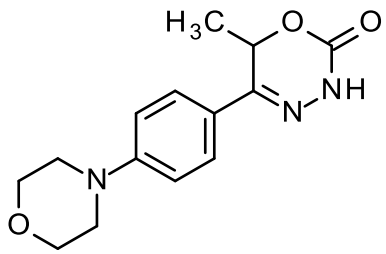
(rac)-6-metil-5-(3,4,5-trifluorofenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (100 mg, 70 % de pureza, 287 µmol, intermedio 71) y (rac)-2-metilmorfolina (87,0 mg, 860 µmol) se disolvieron en acetonitrilo (1,0 ml) y la mezcla se agitó a 100 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron mediante HPLC preparativa para obtener 22,0 mg (95% de pureza, 22 % de rendimiento) del compuesto deseado del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,075 (15,75), 1,091 (16,00), 1,123 (3,56), 1,125 (3,68), 1,139 (3,64), 1,141 (3,72), 1,232 (0,45), 1,379 (13,42), 1,396 (14,69), 1,409 (5,24), 1,417 (1,51), 2,336 (0,82), 2,518 (14,28), 2,523 (9,17), 2,539 (1,72), 2,563 (0,45), 2,678 (0,82), 2,808 (1,06), 2,813 (0,94), 2,839 (1,84), 2,844 (1,35), 2,867 (1,47), 2,872 (1,39), 3,082 (0,70), 3,112 (2,21), 3,155 (2,91), 3,186 (1,88), 3,259 (0,45), 3,290 (0,86), 3,582 (0,78), 3,590 (1,02), 3,609 (2,46), 3,618 (2,25), 3,628 (1,47), 3,636 (2,01), 3,645 (1,96), 3,669 (1,23), 3,675 (1,23), 3,686 (0,53), 3,699 (0,82), 3,812 (1,96), 3,816 (1,64), 3,833 (1,27), 3,839 (1,60), 3,865 (0,74), 3,892 (0,57), 5,731 (0,94), 5,748 (3,72), 5,765 (3,76), 5,782 (1,06), 5,809 (1,02), 5,827 (0,98), 7,165 (0,70), 7,181 (0,74), 7,362 (0,41), 7,384 (0,78), 7,391 (1,15), 7,406 (5,77), 7,434 (5,57), 7,449 (0,74), 7,457 (0,49), 11,196 (9,70).

Ejemplo 20

(rac)-6-metil-5-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



A (rac)-5-(4-bromofenil)-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (78,0 mg, 290 µmol, intermedio 72) en THF (1,3 ml), se añadió morfolina (51 µl, 580 µmol), 2-

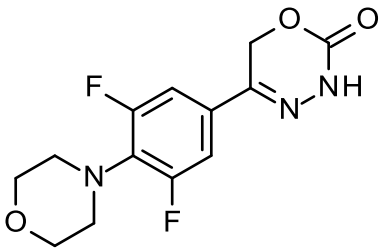
diciclohexilfosphino-2',6'-diisopropoxibifenil (6,76 mg, 14,5 µmol) (atmósfera de argón) y por último bis (trimetilsilil)amida de litio (930 µl, 1,0 M, 930 µmol) y diciclolhexilphosfino-2',6'-diisopropil-1,1'-bifenil)(2-(2-aminoetil)fenil)paladio(II) (11,8 mg, 14,5 µmol). La mezcla se agitó durante 4 horas a 80 ºC en un horno microondas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, se separó por filtración y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 15,0 mg (95 % de pureza, 18 % de rendimiento) del compuesto deseado del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 276 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,357 (1,77), 1,384 (15,47), 1,402 (16,00), 1,419 (0,41), 2,318 (0,53), 2,456 (0,44), 2,461 (0,71), 2,466 (0,86), 2,470 (1,04), 2,518 (6,00), 2,523 (4,11), 2,660 (0,50), 3,140 (0,41), 3,152 (0,56), 3,164 (0,56), 3,186 (7,42), 3,198 (9,17), 3,211 (7,96), 3,718 (8,70), 3,731 (9,94), 3,743 (8,01), 5,695 (1,09), 5,712 (4,58), 5,729 (4,55), 5,746 (1,09), 6,973 (7,78), 6,996 (8,28), 7,596 (9,38), 7,619 (8,43), 10,895 (5,71).

Ejemplo 21

5-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



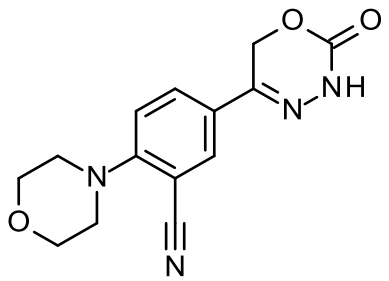
2-{1-[3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-2-hidroxietilideno}hidrazinacarboxilato de metilo (70,0 mg, 213 µmol, intermedio 54) y carbonato de potasio (88,1 mg, 0,64 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (0,5 ml) y la mezcla se agitó 4 horas a 65 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron mediante HPLC preparativa para obtener 49,0 mg (95% de pureza, 74 % de rendimiento) del compuesto deseado del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 298 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (2,47), 2,518 (7,37), 2,523 (5,54), 2,674 (0,72), 3,167 (5,67), 3,178 (4,32), 3,621 (0,42), 3,674 (6,41), 3,687 (7,16), 3,697 (5,99), 5,304 (16,00), 7,367 (0,58), 7,382 (3,99), 7,410 (3,94), 7,425 (0,58), 7,433 (0,42), 11,140 (4,55).

Ejemplo 22

2-(morfolin-4-il)-5-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)benzonitrilo



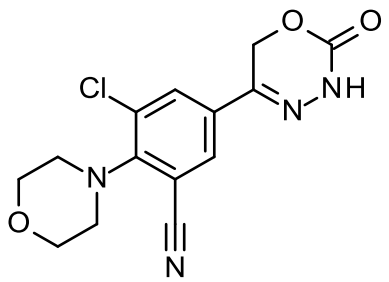
A una solución de 2-{1-[3-ciano-4-(morfolin-4-il)fenil]-2-hidroxietilideno}hidrazinacarboxilato de metilo (600 mg, 1,88 mmol, intermedio 55) en acetonitrilo (5 ml) se añadió carbonato de potasio (781 mg, 5,65 mmol) y la mezcla se agitó a 60 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se trató con diclorometano. El precipitado se separó por filtración para obtener el compuesto del título 150 mg (95% de pureza, 26 % de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (0,44), 2,518 (1,22), 2,523 (0,84), 2,994 (3,48), 3,238 (4,31), 3,250 (5,44), 3,262 (4,75), 3,752 (5,00), 3,764 (5,40), 3,775 (4,58), 5,338 (16,00), 7,215 (3,21), 7,238 (3,38), 7,933 (2,04), 7,938 (2,41), 7,954 (1,74), 7,960 (2,39), 7,990 (4,64), 7,995 (3,60), 11,083 (4,34).

Ejemplo 23

3-cloro-2-(morfolin-4-il)-5-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)benzonitrilo



A una solución de 2-(morfolin-4-il)-5-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)benzonitrilo (60,0 mg, 210 µmol, ejemplo 22) en THF (2,1 ml) se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (30,8 mg, 231 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La

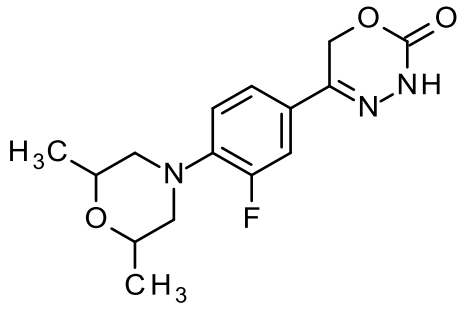
mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 14,0 mg (95% de pureza, 20 % de rendimiento) del compuesto deseado del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,518 (1,02), 2,523 (0,70), 3,323 (1,86), 3,328 (16,00), 3,345 (1,66), 3,730 (1,64), 3,741 (1,83), 3,752 (1,47), 5,353 (4,79), 7,998 (1,28), 8,003 (2,14), 8,019 (2,05), 8,024 (1,33), 11,224 (1,46).

Ejemplo 24

5-{4-[2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-fluorofenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



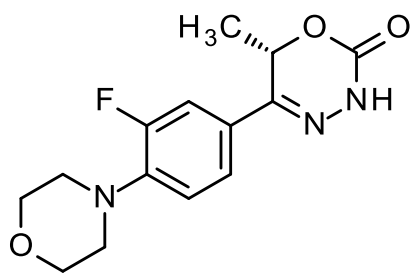
A una solución de 5-(3,4-difluorofenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (70,0 mg, 330 µmol, intermedio 63) en N,N-diisopropiletilamina (570 µl) se añadió 2,6-dimetilmorfolina (57,0 mg, 495 µmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 días a 120 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vació y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 6,00 mg (95% de pureza, 6% de rendimiento) del compuesto deseado del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 308 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,115 (16,00), 1,131 (15,50), 1,209 (2,57), 1,225 (2,74), 2,075 (0,62), 2,336 (1,01), 2,383 (1,51), 2,412 (2,18), 2,439 (1,79), 2,518 (11,75), 2,523 (8,39), 2,678 (0,95), 3,359 (2,07), 3,717 (0,90), 3,722 (1,01), 3,732 (1,06), 3,738 (1,23), 3,742 (1,23), 3,748 (1,12), 3,758 (1,01), 3,764 (0,84), 5,303 (14,10), 5,348 (0,39), 7,044 (1,01), 7,067 (2,01), 7,089 (1,23), 7,445 (1,45), 7,450 (1,79), 7,463 (1,90), 7,467 (3,13), 7,499 (1,79), 7,504 (1,40), 11,010 (4,31).

Ejemplo 25-1

(6S)-5-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



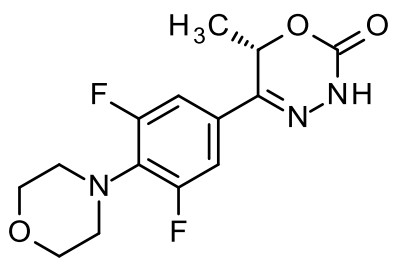
Siguiendo el procedimiento de la bibliografía (J. Med. Chem. 1990, 35, 163), a 320 mg de 1-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-hidroxipropan-1-ona (1,26 mmol, intermedio 36) en 2 ml de EtOH y 2 gotas de 0,1 N de HCl se añadió 113 mg (1,26 mmol) de hidrazinacarboxilato de metilo y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 40 minutos, se añadieron otros 11 mg de hidrazinacarboxilato de metilo y continuó el calor durante otros 20 minutos. Después de enfriar, la mezcla se concentró y se hizo más MeOH seguido de concentración dos veces para eliminar el agua residual y el ácido. El producto crudo se disolvió en 1 ml de EtOH y a la mezcla cruda se añadió una solución de NaOEt (289 mg de sodio consumido en 4 ml de EtOH) y la mezcla se agitó 2 horas antes de filtrarse. El sólido se añadió a una mezcla de agua ligeramente ácida (HCl) y EtOAc. La capa de EtOAc se separó, se secó y se concentró para proporcionar 125 mg (34%) del producto como un sólido blanquecino.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 7,44 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,50 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,97 – 3,81 (m, 4H), 3,25 – 3,05 (m, 4H), 1,62 (d, J = 7,0 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120,67. LC-MS (Método 5): 294 $[M+H]^+$

La cromatografía SCF quiral separó los enantiómeros: columna: ChiralPak AS-H, 250x4.6 mm, 5 um, modificador de fase móvil: 100% de metanol, gradiente: 5 a 50% de metanol durante 10 minutos, velocidad de flujo: 4 ml/min, contrapresión: 100 bar, temperatura de la columna: 40 °C. La detección UV fue de 200-400 nm. Tiempos de retención de enantiómeros separados: 6,58 y 6,92 minutos. El análisis del producto de la síntesis enantioselectiva mostró una relación de 2,5 (6,58 min): 97,5 (6,93 min).

Ejemplo 25-2

(6S)-5-(3,5-difluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



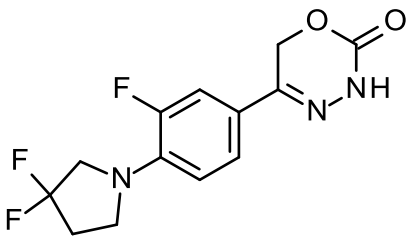
Siguiendo el procedimiento de la bibliografía (J. Med. Chem. 1990, 35, 163), a 1 g de (S)-1-(3,5-difluoro-4-morfolinofenil)-2-hidroxipropan-1-ona (5,34 mmol, intermedio 37) en 5 ml de MeOH y 3 gotas de 0,1 N de HCl se añadió 481 mg de hidrazinacarboxilato de metilo (5,34 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo 3 horas antes de enfriar y concentrar y dos veces se añadió más MeOH y se concentró para eliminar el agua residual y HCl. Un poco del producto crudo se disolvió en aproximadamente 10 ml de MeOH, el sólido se filtró y enjuagó con MeOH, se recogió 935 mg de sólido. Ese sólido se agitó en 6 ml de EtOH y se le añadió una solución de NaOEt (600 mg de Na consumidos en 15 ml de EtOH). Todos los sólidos se disolvieron rápidamente pero después de 30 minutos apareció abundante precipitado y se filtró y enjuagó con EtOH frío. Los 490 mg de sólido se disolvieron en EtOAc, se enjuagaron con agua ligeramente ácida (HCl), la capa de EtOAc se secó y se concentró hasta 433 mg de producto sólido blanco (51%).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H), 7,17 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 5,44 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,92 – 3,75 (m, 4H), 3,29 (s, 4H), 1,62 (d, J = 7,0 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -118,99. LC-MS (Método 5): 312 $[M+H]^+$

La cromatografía SCF quiral separó los enantiómeros: columna: ChiralPak AS-H, 250x4.6 mm, 5 um, modificador de fase móvil: 100% de metanol, gradiente: 5 a 50% de metanol durante 10 minutos, velocidad de flujo: 4 ml/min, contrapresión: 100 bar, temperatura de la columna: 40 °C. La detección UV fue de 200-400 nm. Tiempos de retención de enantiómeros separados: 5,77 y 5,92 minutos. El análisis del producto de la síntesis enantioselectiva mostró solo el pico de 5,92 minutos.

Ejemplo 26

5-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



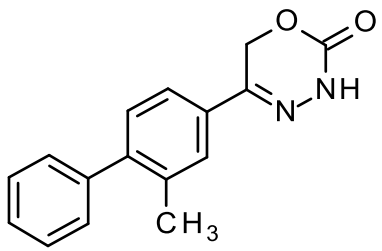
A una solución de 5-(3,4-difluorofenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (115 mg, 542 µmol, intermedio 63) en N,N-diisopropiletilamina (280 µl, 1,6 mmol) y acetonitrilo (1,0 ml, 19 mmol) se añadió hidrocloruro de 3,3-difluoropirrolidina (1:1) (233 mg, 1,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 95 ºC, luego 10 días a temperatura ambiente. Luego se añadió agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron con un filtro resistente al agua y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 25,0 mg (95% de pureza, 15 % de rendimiento) del compuesto deseado del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 300 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (3,04), 2,440 (0,55), 2,459 (1,13), 2,477 (1,85), 2,518 (3,17), 2,522 (2,01), 2,530 (1,21), 2,549 (0,59), 3,593 (1,52), 3,596 (1,61), 3,611 (2,90), 3,615 (2,95), 3,629 (1,52), 3,632 (1,46), 3,802 (1,13), 3,808 (1,21), 3,835 (2,28), 3,842 (2,33), 3,869 (1,15), 3,875 (1,12), 5,283 (16,00), 6,811 (1,40), 6,833 (2,27), 6,856 (1,52), 7,407 (1,79), 7,412 (2,06), 7,428 (1,56), 7,433 (2,03), 7,450 (2,39), 7,455 (1,74), 7,488 (2,10), 7,493 (1,91), 10,945 (4,54).

Ejemplo 27

5-(2-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 76.

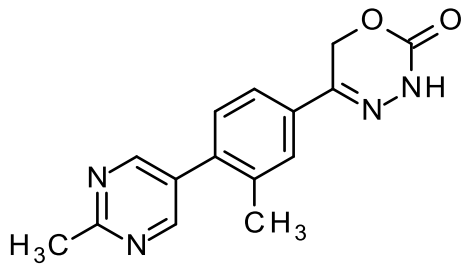
LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 267 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,273 (14,45), 2,518 (2,88), 2,522 (1,87), 5,385 (16,00), 7,279 (2,96), 7,299 (3,38), 7,350 (2,25), 7,353 (3,50), 7,357 (1,60), 7,364 (0,99), 7,370 (5,69), 7,374 (4,65), 7,383 (0,75), 7,388 (2,34), 7,395 (0,58), 7,404 (1,42), 7,407

(1,78), 7,411 (0,82), 7,445 (3,64), 7,449 (1,40), 7,461 (2,34), 7,464 (4,34), 7,469 (1,00), 7,478 (0,65), 7,482 (1,54), 7,485 (0,91), 7,596 (1,46), 7,599 (1,58), 7,615 (1,21), 7,619 (1,47), 7,661 (2,73), 7,665 (2,41), 11,083 (4,11).

Ejemplo 28

5-[3-metil-4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



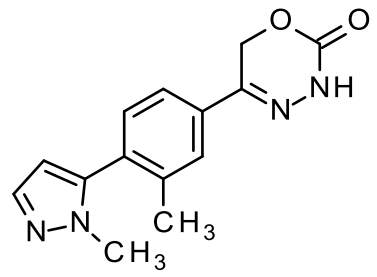
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 76.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 283 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,075 (0,60), 2,309 (14,06), 2,322 (0,90), 2,327 (1,04), 2,332 (0,75), 2,517 (3,94), 2,522 (2,64), 2,665 (0,81), 2,669 (1,16), 2,674 (1,14), 2,684 (16,00), 5,396 (12,61), 7,384 (2,72), 7,404 (3,11), 7,645 (1,46), 7,649 (1,64), 7,665 (1,20), 7,669 (1,43), 7,713 (2,82), 8,762 (14,78), 11,125 (4,23).

Ejemplo 29

5-[3-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



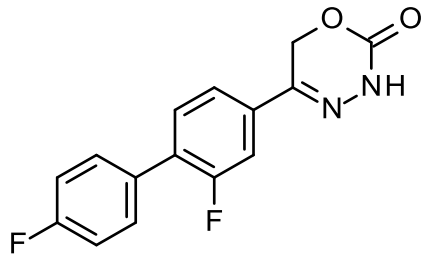
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 76.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 271 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,180 (10,00), 2,518 (1,44), 2,522 (0,92), 3,607 (16,00), 5,396 (9,67), 6,307 (3,52), 6,311 (3,58), 7,347 (1,98), 7,367 (2,26), 7,509 (3,43), 7,513 (3,50), 7,622 (1,08), 7,626 (1,14), 7,642 (0,91), 7,646 (1,00), 7,717 (1,97), 11,136 (2,85).

Ejemplo 30

5-(2,4'-difluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

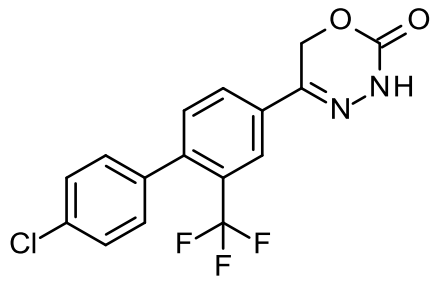


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 65.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,518 (1,62), 2,523 (1,13), 5,402 (16,00), 7,322 (3,02), 7,327 (0,94), 7,338 (1,15), 7,344 (6,59), 7,350 (1,08), 7,361 (0,99), 7,366 (3,44), 7,615 (0,62), 7,627 (1,86), 7,634 (4,89), 7,637 (3,92), 7,644 (5,15), 7,650 (6,98), 7,658 (1,19), 7,664 (3,32), 7,667 (3,42), 11,200 (4,60).

Ejemplo 31 5-[4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



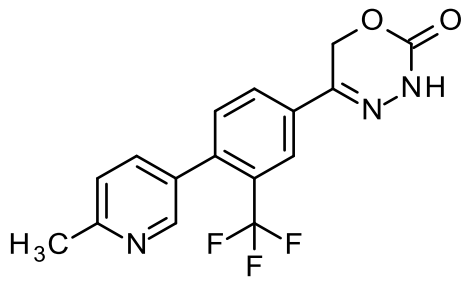
A 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (107 mg, 384 µmol, intermedio 64), 2-(4-clorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (137 mg, 576 µmol), carbonato de potasio (106 mg, 768 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (11,0 mg, 23,0 µmol) en 1,4-dioxano (990 µl) y agua (300 µl) (atmósfera de nitrógeno) se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (9,06 mg, 11,5 µmol) y la mezcla se agitó 2 horas a 80 ºC. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se pararon por filtración con un filtro resistente al agua y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 41,0 mg (95 % de pureza, 29 % de rendimiento) del compuesto deseado del título.

LC-MS (Método 1): Rt = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11,26 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,56-7,50 (m, 3H), 7,36 (d, 2H), 5,47 (s, 2H)

Ejemplo 32

5-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



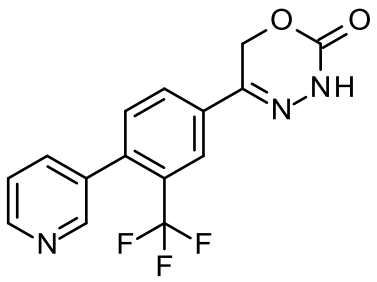
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (95,0 mg, 341 µmol, intermedio 64), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (112 mg, 511 µmol), carbonato de potasio (94,2 mg, 682 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (9,75 mg, 20,5 µmol) se suspendieron en 870 µl de 1,4-dioxano y 260 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (8,05 mg, 10,2 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 21,0 mg (95% de pureza, 17 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (3,23), 2,327 (0,93), 2,331 (0,67), 2,518 (3,71), 2,523 (2,56), 2,539 (16,00), 2,669 (0,92), 2,673 (0,67), 5,477 (14,23), 7,357 (2,41), 7,377 (2,68), 7,545 (2,26), 7,566 (2,43), 7,660 (1,42), 7,666 (1,42), 7,680 (1,24), 7,686 (1,25), 8,029 (1,51), 8,033 (1,59), 8,049 (1,34), 8,052 (1,48), 8,128 (3,04), 8,133 (2,84), 8,396 (2,36), 8,401 (2,32), 11,260 (4,73).

Ejemplo 33

5-[4-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



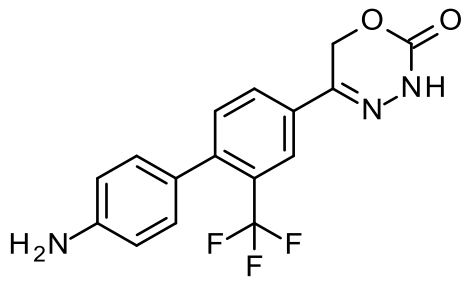
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (86,0 mg, 309 µmol, intermedio 64), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (94,9 mg, 463 µmol), carbonato de potasio (85,3 mg, 617 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (8,83 mg, 18,5 µmol) se suspendieron en 790 µl de 1,4-dioxano y 240 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (7,29 mg, 9,26 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 55,0 mg (95% de pureza, 53 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 322 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,232 (0,44), 2,327 (0,81), 2,331 (0,60), 2,518 (3,34), 2,522 (2,08), 2,669 (0,82), 2,673 (0,60), 5,485 (16,00), 7,502 (1,57), 7,504 (1,58), 7,514 (1,64), 7,516 (1,65), 7,521 (1,79), 7,523 (1,76), 7,533 (1,79), 7,535 (1,79), 7,580 (2,69), 7,600 (2,89), 7,791 (1,75), 7,811 (1,50), 8,046 (1,84), 8,050 (1,92), 8,066 (1,64), 8,070 (1,77), 8,145 (3,63), 8,148 (3,42), 8,545 (2,93), 8,550 (2,86), 8,654 (2,67), 8,658 (2,74), 8,666 (2,69), 8,670 (2,53), 11,271 (5,14).

Ejemplo 34

5-[4'-amino-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



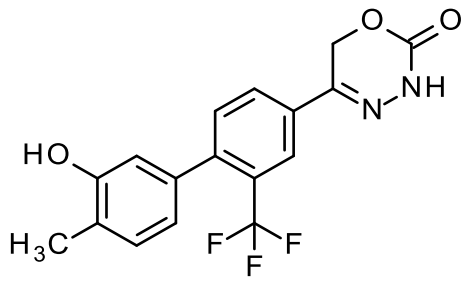
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (95,0 mg, 341 µmol, intermedio 64), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (112 mg, 511 µmol), carbonato de potasio (94,2 mg, 682 µmol) y 2-(iciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (9,75 mg, 20,5 µmol) se suspendieron en 870 µl de 1,4-dioxano y 260 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (8,05 mg, 10,2 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 15,0 mg (95% de pureza, 12 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,518 (2,00), 2,522 (1,38), 5,314 (6,31), 5,444 (16,00), 6,589 (0,68), 6,596 (5,91), 6,601 (1,80), 6,612 (1,95), 6,617 (6,48), 6,623 (0,68), 6,989 (4,19), 7,010 (3,67), 7,425 (2,50), 7,445 (2,66), 7,929 (1,64), 7,932 (1,70), 7,949 (1,45), 7,953 (1,59), 8,037 (3,39), 8,041 (3,14), 11,191 (5,48).

Ejemplo 35

5-[3'-hidroxi-4'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



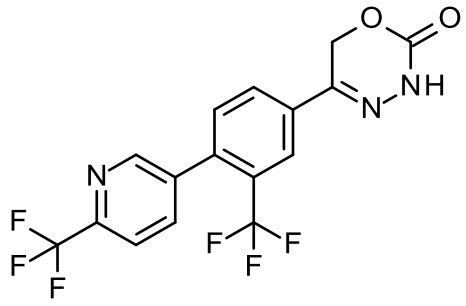
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (97,0 mg, 348 µmol, intermedio 64), ácido (3-hidroxi-4-metilfenil)borónico (79,4 mg, 522 µmol), carbonato de potasio (96,2 mg, 696 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (9,96 mg, 20,9 µmol) se suspendieron en 890 µl de 1,4-dioxano y 270 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (8,22 mg, 10,4 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 41,0 mg (90 % de pureza, 30 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 351 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (1,11), 2,123 (1,92), 2,160 (15,29), 2,518 (1,75), 2,523 (1,16), 5,459 (16,00), 6,635 (1,73), 6,654 (1,85), 6,737 (3,58), 6,948 (0,43), 6,952 (0,40), 7,110 (2,75), 7,129 (2,57), 7,447 (2,70), 7,467 (2,86), 7,964 (1,82), 7,968 (1,89), 7,984 (1,62), 7,988 (1,75), 8,067 (3,65), 8,071 (3,42), 9,362 (0,76), 9,495 (7,97), 11,225 (5,99).

Ejemplo 36

5-{3-(trifluorometil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (95,0 mg, 341 µmol, intermedio 64), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (140 mg, 511 µmol), carbonato de potasio (94,2 mg, 682 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (9,75 mg, 20,5 µmol) se suspendieron en 870 µl de 1,4-dioxano y 260 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-

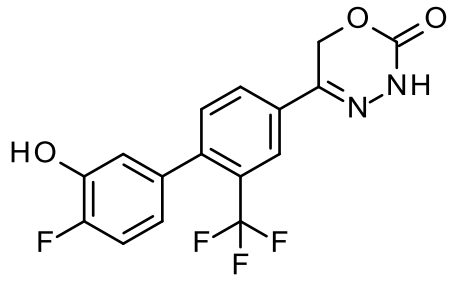
triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (8,05 mg, 10,2 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 59,0 mg (95% de pureza, 42 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 390 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (2,93), 2,518 (1,68), 2,522 (1,10), 5,496 (16,00), 7,660 (2,40), 7,680 (2,60), 8,044 (2,01), 8,046 (2,07), 8,064 (3,56), 8,066 (3,56), 8,084 (1,65), 8,088 (1,73), 8,109 (2,17), 8,133 (0,98), 8,138 (0,97), 8,178 (3,24), 8,182 (3,03), 8,774 (2,61), 11,297 (4,59).

Ejemplo 37

5-[4'-fluoro-3'-hidroxi-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



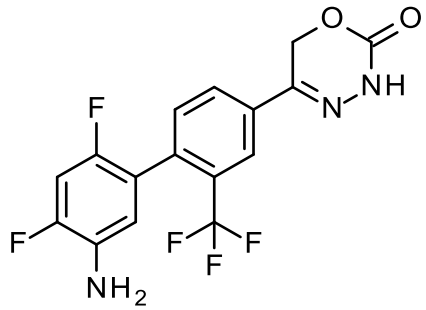
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (90,0 mg, 323 µmol, intermedio 64), ácido (4-fluoro-3-hidroxifenil)borónico (75,5 mg, 485 µmol), carbonato de potasio (89,3 mg, 646 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (9,24 mg, 19,4 µmol) se suspendieron en 1,5 ml de 1,4-dioxano y 500 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (7,62 mg, 9,69 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 38,0 mg (95% de pureza, 32 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (3,59), 2,461 (0,40), 2,466 (0,50), 2,471 (0,66), 2,518 (2,53), 2,522 (1,58), 5,462 (16,00), 6,709 (0,76), 6,714 (0,90), 6,719 (0,91), 6,725 (0,90), 6,730 (0,96), 6,735 (1,01), 6,740 (0,91), 6,746 (0,85), 6,887 (1,58), 6,893 (1,52), 6,909 (1,60), 6,914 (1,47), 7,189 (2,17), 7,210 (2,15), 7,217 (2,27), 7,238 (2,02), 7,483 (2,61), 7,503 (2,77), 7,975 (1,74), 7,980 (1,80), 7,995 (1,55), 7,999 (1,65), 8,077 (3,52), 8,081 (3,23), 10,097 (2,17), 11,238 (5,47).

Ejemplo 38

5-[5'-amino-2',4'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



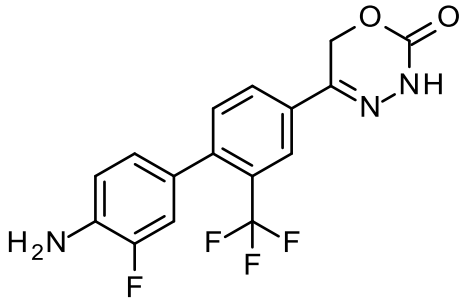
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (94,0 mg, 337 µmol, intermedio 64), hidrocloruro de ácido (5-amino-2,4-difluorofenil)borónico (1:1) (106 mg, 506 µmol), carbonato de potasio (140 mg, 1,01 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (9,65 mg, 20,2 µmol) se suspendieron en 1,5 ml de 1,4-dioxano y 500 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (7,96 mg, 10,1 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 62,0 mg (95% de pureza, 47 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (9,18), 2,518 (1,73), 2,523 (1,22), 5,154 (5,11), 5,468 (16,00), 6,634 (1,32), 6,653 (1,50), 6,658 (1,44), 6,678 (1,30), 7,125 (1,76), 7,150 (1,95), 7,154 (1,94), 7,177 (1,76), 7,501 (2,48), 7,521 (2,63), 7,995 (1,70), 7,999 (1,76), 8,015 (1,51), 8,019 (1,66), 8,093 (3,39), 8,097 (3,16), 11,249 (4,52).

Ejemplo 39

5-[4'-amino-3'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



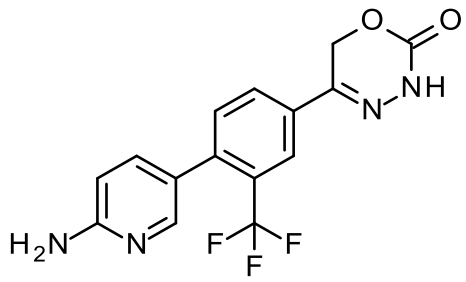
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (98,0 mg, 352 µmol, intermedio 64), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (125 mg, 528 µmol), carbonato de potasio (97,2 mg, 703 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (10,1 mg, 21,1 µmol) se suspendieron en 900 µl de 1,4-dioxano y 270 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (8,30 mg, 10,6 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 41,0 mg (90 % de pureza, 30 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,245 (5,29), 2,074 (13,20), 2,327 (1,00), 2,331 (0,72), 2,518 (3,88), 2,523 (2,65), 2,669 (1,01), 2,673 (0,74), 5,391 (6,65), 5,451 (16,00), 6,787 (1,32), 6,808 (2,68), 6,830 (2,53), 6,852 (2,30), 6,856 (2,25), 6,872 (1,01), 6,877 (1,07), 6,968 (1,65), 6,973 (1,50), 6,999 (1,63), 7,469 (2,58), 7,489 (2,73), 7,694 (0,50), 7,949 (1,74), 7,953 (1,79), 7,969 (1,55), 7,973 (1,65), 8,054 (3,57), 8,058 (3,33), 11,213 (2,58).

Ejemplo 40

5-[4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



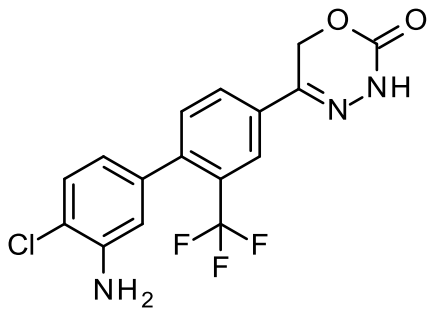
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (80,0 mg, 287 µmol, intermedio 64), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (94,8 mg, 431 µmol), carbonato de potasio (79,4 mg, 574 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (8,21 mg, 17,2 µmol) se suspendieron en 740 µl de 1,4-dioxano y 220 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (6,78 mg, 8,61 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 34,0 mg (95% de pureza, 33 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 337 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (1,71), 2,518 (2,18), 2,522 (1,50), 5,454 (16,00), 6,179 (6,07), 6,487 (3,09), 6,489 (3,09), 6,509 (3,08), 6,511 (3,03), 7,348 (1,30), 7,354 (1,31), 7,369 (1,22), 7,374 (1,23), 7,479 (2,34), 7,500 (2,49), 7,852 (2,54), 7,858 (2,51), 7,967 (1,55), 7,971 (1,61), 7,988 (1,36), 7,991 (1,49), 8,072 (3,19), 8,076 (2,96), 11,216 (5,06).

Ejemplo 41

5-[3'-amino-4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



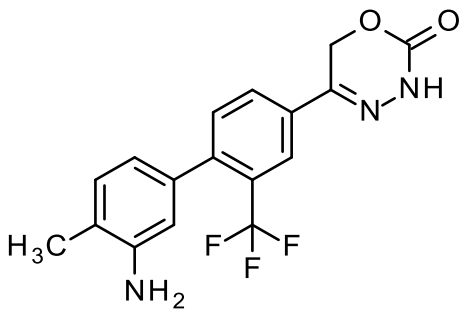
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (94,0 mg, 337 µmol, intermedio 64), ácido (3-amino-4-clorofenil)borónico (86,7 mg, 506 µmol), carbonato de potasio (93,3 mg, 675 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (9,65 mg, 20,2 µmol) se suspendieron en 870 µl de 1,4-dioxano y 260 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (7,96 mg, 10,1 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 46,0 mg (95% de pureza, 35 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 370 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (16,00), 5,460 (7,51), 5,512 (2,42), 6,452 (0,76), 6,457 (0,77), 6,473 (0,78), 6,478 (0,78), 6,728 (1,65), 6,733 (1,55), 7,234 (2,26), 7,255 (2,09), 7,460 (1,24), 7,480 (1,31), 7,973 (0,83), 7,977 (0,87), 7,993 (0,74), 7,997 (0,80), 8,071 (1,68), 8,075 (1,54), 11,234 (1,84).

Ejemplo 42

5-[3'-amino-4'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



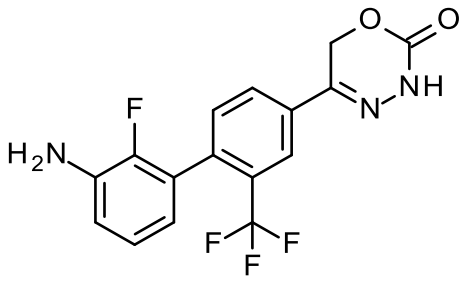
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (102 mg, 366 µmol, intermedio 64), ácido (3-amino-4-metilfenil)borónico (82,9 mg, 549 µmol), carbonato de potasio (101 mg, 732 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (10,5 mg, 22,0 µmol) se suspendieron en 940 µl de 1,4-dioxano y 280 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (8,64 mg, 11,0 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 81,0 mg (95% de pureza, 60 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (2,86), 2,086 (13,85), 2,518 (1,16), 2,523 (0,79), 4,975 (4,73), 5,454 (16,00), 6,388 (1,53), 6,406 (1,61), 6,555 (3,24), 6,558 (3,06), 6,955 (2,54), 6,975 (2,44), 7,420 (2,52), 7,440 (2,64), 7,947 (1,68), 7,951 (1,73), 7,968 (1,48), 7,971 (1,62), 8,051 (3,40), 8,054 (3,14), 11,213 (5,28).

Ejemplo 43

5-[3'-amino-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (80,2 mg, 288 µmol, intermedio 64), 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (102 mg, 432 µmol), carbonato de potasio (79,6 mg, 576 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (8,23 mg, 17,3 µmol) se suspendieron en 740 µl de 1,4-dioxano y 220 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (6,79 mg, 8,64 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas

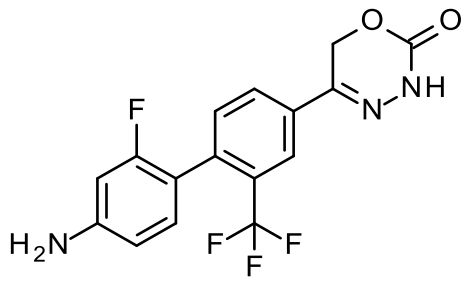
combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 51,0 mg (95% de pureza, 48 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (16,00), 2,323 (0,46), 2,327 (0,60), 2,331 (0,45), 2,518 (2,03), 2,522 (1,33), 2,665 (0,44), 2,669 (0,59), 2,673 (0,43), 5,253 (4,94), 5,472 (13,69), 6,369 (0,89), 6,385 (1,64), 6,401 (0,86), 6,797 (0,79), 6,801 (0,82), 6,817 (1,69), 6,821 (1,64), 6,838 (1,19), 6,842 (1,07), 6,896 (1,87), 6,916 (2,66), 6,936 (1,09), 7,493 (2,29), 7,513 (2,43), 7,992 (1,64), 7,995 (1,68), 8,016 (1,57), 8,096 (3,24), 8,099 (3,06).

Ejemplo 44

5-[4'-amino-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



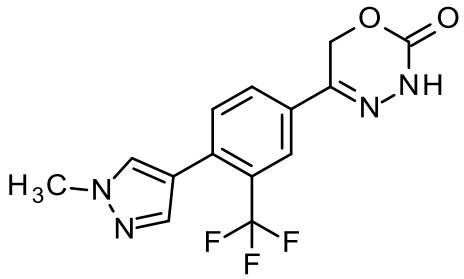
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (82,0 mg, 294 µmol, intermedio 64), 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (105 mg, 441 µmol), carbonato de potasio (81,3 mg, 589 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (8,42 mg, 17,7 µmol) se suspendieron en 760 µl de 1,4-dioxano y 230 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (6,95 mg, 8,83 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 9,00 mg (95% de pureza, 8% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,00 min; MS (ESIneg): m/z = 352 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (0,73), 2,332 (1,24), 2,336 (0,55), 2,518 (5,59), 2,522 (3,67), 2,539 (0,67), 2,673 (1,24), 2,678 (0,55), 5,454 (16,00), 5,603 (5,98), 6,363 (1,85), 6,368 (2,13), 6,394 (1,58), 6,399 (2,43), 6,409 (2,88), 6,415 (1,70), 6,430 (2,52), 6,435 (2,09), 6,882 (1,31), 6,905 (2,31), 6,925 (1,15), 7,441 (2,40), 7,461 (2,55), 7,951 (1,70), 7,955 (1,76), 7,971 (1,49), 7,975 (1,61), 8,057 (3,49), 8,062 (3,22), 11,215 (5,56).

Ejemplo 45

5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



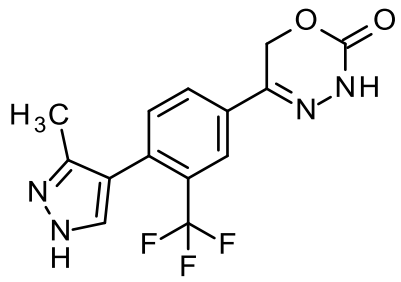
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (94,0 mg, 337 µmol, intermedio 64), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)1H-pirazolo (105 mg, 506 µmol), carbonato de potasio (93,3 mg, 675 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (9,65 mg, 20,2 µmol) se suspendieron en 870 µl de 1,4-dioxano y 260 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (7,96 mg, 10,1 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 47,0 mg (95% de pureza, 41 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 325 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,522 (0,64), 3,888 (0,63), 3,903 (16,00), 5,441 (11,08), 7,621 (1,97), 7,636 (3,95), 7,949 (1,37), 7,952 (1,44), 7,973 (4,85), 8,061 (2,56), 8,065 (2,43), 11,204 (2,04).

Ejemplo 46

5-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



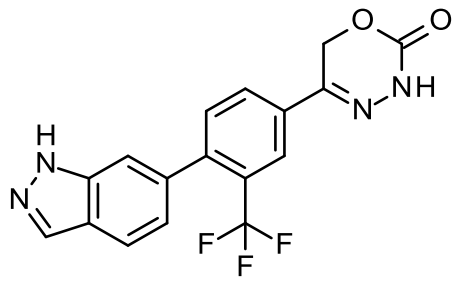
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (80,0 mg, 287 µmol, intermedio 64), ácido (3-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (54,2 mg, 431 µmol), carbonato de potasio (79,4 mg, 574 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (8,21 mg, 17,2 µmol) se suspendieron en 740 µl de 1,4-dioxano y 220 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (6,78 mg, 8,61 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 17,0 mg (95% de pureza, 17 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 325 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,050 (1,20), 2,074 (0,83), 2,137 (2,21), 2,322 (0,54), 2,327 (0,73), 2,331 (0,53), 2,518 (2,70), 2,522 (1,78), 2,539 (1,91), 2,665 (0,54), 2,669 (0,74), 2,673 (0,54), 5,453 (16,00), 7,376 (0,65), 7,473 (1,29), 7,493 (1,38), 7,952 (1,89), 7,955 (1,96), 7,972 (1,69), 7,976 (1,81), 8,077 (3,55), 11,210 (4,03), 12,800 (0,50).

Ejemplo 47

5-[4-(1H-indazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



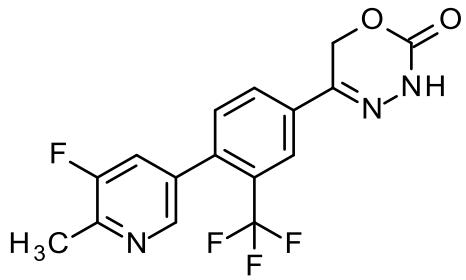
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (115 mg, 413 µmol, intermedio 64), ácido 1H-indazol-6-ilborónico (100 mg, 619 µmol), carbonato de potasio (114 mg, 825 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (11,8 mg, 24,8 µmol) se suspendieron en 1,1 ml de 1,4-dioxano y 320 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (9,74 mg, 12,4 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. Debido a la conversión incompleta, se añadió nuevamente ácido 1H-indazol-6-ilborónico (66 mg, 408 µmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (324.3 mg, 412,9 µmol) y la mezcla se calentó a 80 ºC durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 38,0 mg (95% de pureza, 24 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (4,84), 2,518 (1,55), 2,523 (1,01), 5,489 (16,00), 7,051 (1,77), 7,072 (1,89), 7,468 (3,18), 7,575 (2,44), 7,596 (2,61), 7,824 (2,77), 7,845 (2,62), 8,017 (1,64), 8,021 (1,68), 8,037 (1,41), 8,041 (1,54), 8,126 (3,35), 8,131 (3,20), 8,147 (3,03), 11,252 (2,35), 13,190 (1,81).

Ejemplo 48

5-[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (95,0 mg, 341 µmol, intermedio 64), ácido (5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)borónico (79,2 mg, 511 µmol), carbonato de potasio (94,2 mg, 682 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (9,75 mg, 20,5 µmol) se suspendieron en 1,5 ml de 1,4-dioxano y 510 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5

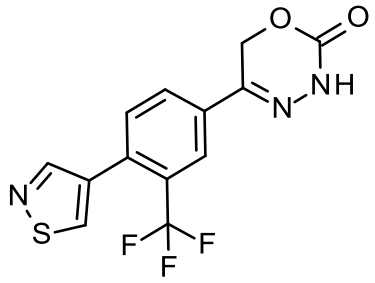
minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (8,05 mg, 10,2 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 16,0 mg (95% de pureza, 13 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (2,62), 2,518 (9,97), 2,522 (5,37), 2,526 (8,33), 2,673 (0,58), 5,428 (3,94), 5,482 (16,00), 7,594 (2,25), 7,615 (2,41), 7,715 (1,42), 7,719 (1,42), 7,741 (1,41), 7,745 (1,42), 7,830 (0,46), 7,852 (0,60), 8,047 (1,49), 8,050 (1,57), 8,067 (1,31), 8,071 (1,46), 8,083 (0,62), 8,089 (0,55), 8,142 (2,98), 8,146 (2,76), 8,281 (2,75), 11,276 (3,96).

Ejemplo 49

5-[4-(1,2-tiazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (108 mg, 388 µmol, intermedio 64), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-tiazolo (123 mg, 581 µmol), carbonato de potasio (107 mg, 775 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (11,1 mg, 23,3 µmol) se suspendieron en 1,7 ml de 1,4-dioxano y 580 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (9,15 mg, 11,6 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó

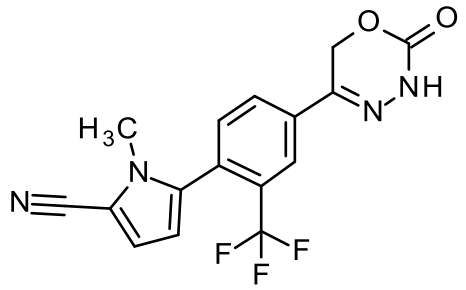
mediante HPLC preparativa para proporcionar 49,0 mg (95% de pureza, 37 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (0,96), 2,518 (0,74), 2,523 (0,54), 5,477 (16,00), 7,648 (2,03), 7,668 (2,24), 8,029 (1,38), 8,033 (1,43), 8,050 (1,22), 8,053 (1,32), 8,137 (2,69), 8,141 (2,50), 8,644 (4,81), 9,156 (5,87), 11,267 (1,51).

Ejemplo 50

1-metil-5-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrolo-2-carbonitrilo



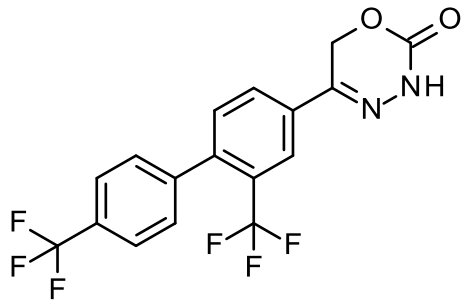
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (133 mg, 476 µmol, intermedio 64), ácido (5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)borónico (107 mg, 714 µmol), carbonato de potasio (132 mg, 953 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (13,6 mg, 28,6 µmol) se suspendieron en 2,1 ml de 1,4-dioxano y 710 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (11,2 mg, 14,3 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 100 mg (95% de pureza, 57 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,11 min; MS (ESIneg): m/z = 347 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (1,15), 2,518 (1,22), 2,522 (0,78), 3,330 (16,00), 3,635 (0,51), 5,482 (14,16), 6,264 (2,68), 6,274 (2,75), 7,064 (5,04), 7,074 (4,86), 7,673 (2,28), 7,693 (2,48), 8,060 (1,59), 8,064 (1,68), 8,080 (1,40), 8,083 (1,53), 8,159 (3,14), 8,162 (3,01), 11,303 (4,44).

Ejemplo 51

5-[2,4'-bis(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



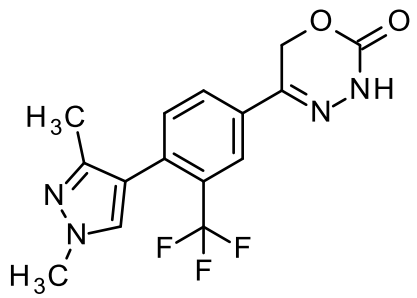
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (118 mg, 424 µmol, intermedio 64), 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (173 mg, 635 µmol), carbonato de potasio (117 mg, 847 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (12,1 mg, 25,4 µmol) se suspendieron en 1,9 ml de 1,4-dioxano y 630 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (10,0 mg, 12,7 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 41,0 mg (95% de pureza, 24 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,34 min; MS (ESIneg): m/z = 387 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (0,60), 2,518 (1,30), 2,522 (0,87), 5,485 (16,00), 7,558 (2,86), 7,573 (4,04), 7,578 (4,21), 7,592 (4,18), 7,840 (4,85), 7,861 (4,14), 8,040 (1,89), 8,044 (1,99), 8,064 (1,84), 8,139 (3,75), 8,142 (3,55), 11,272 (5,26).

Ejemplo 52

5-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



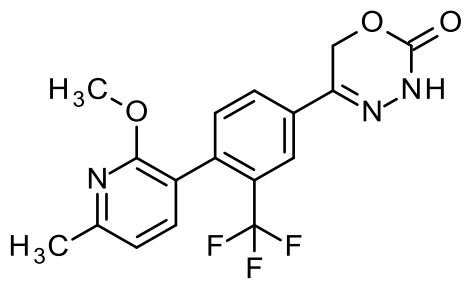
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (105 mg, 377 µmol, intermedio 64), 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)1H-pirazolo (126 mg, 565 µmol), carbonato de potasio (104 mg, 754 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (10,8 mg, 22,6 µmol) se suspendieron en 1,5 ml de 1,4-dioxano y 500 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (8,90 mg, 11,3 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 46,0 mg (95% de pureza, 34 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,016 (16,00), 2,518 (0,93), 2,522 (0,63), 3,331 (14,15), 5,451 (11,97), 7,476 (1,92), 7,497 (2,06), 7,657 (3,25), 7,951 (1,30), 7,955 (1,34), 7,971 (1,16), 7,975 (1,25), 8,070 (2,59), 8,074 (2,44), 11,213 (3,27).

Ejemplo 53

5-[4-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



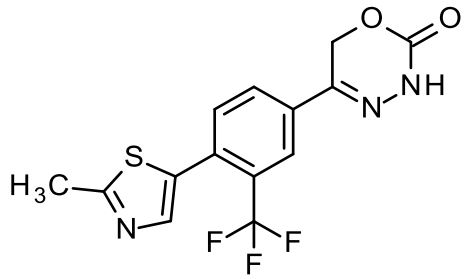
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 538 µmol, intermedio 64), ácido (2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)borónico (135 mg, 808 µmol), carbonato de potasio (149 mg, 1,08 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (15,4 mg, 32,3 µmol) se suspendieron en 2,4 ml de 1,4-dioxano y 810 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (12,7 mg, 16,2 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 87,0 mg (95% de pureza, 42 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,073 (2,23), 2,456 (14,29), 2,522 (0,48), 3,335 (16,00), 5,464 (12,60), 6,926 (2,62), 6,944 (2,85), 7,446 (2,39), 7,453 (2,89), 7,466 (2,72), 7,471 (2,82), 7,970 (1,51), 7,974 (1,61), 7,990 (1,37), 7,994 (1,51), 8,069 (3,06), 8,072 (2,92), 11,230 (4,14).

Ejemplo 54

5-[4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (115 mg, 413 µmol, intermedio 64), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazolo (139 mg, 619 µmol), carbonato de potasio (114 mg, 825 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (11,8 mg, 24,8 µmol) se suspendieron en 1,9 ml de 1,4-dioxano y 620 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (9,74 mg, 12,4 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque

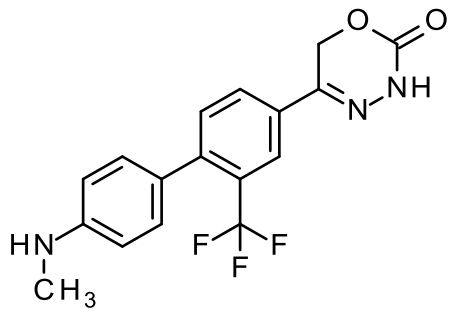
térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 31,0 mg (95% de pureza, 21 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (3,55), 2,518 (1,43), 2,522 (0,95), 2,715 (16,00), 5,462 (12,09), 7,675 (5,53), 7,694 (2,05), 8,007 (1,29), 8,012 (1,33), 8,028 (1,10), 8,032 (1,17), 8,125 (2,43), 8,130 (2,27), 11,280 (1,79).

Ejemplo 55

5-[4'-(metilamino)-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (167 mg, 599 µmol, intermedio 64), N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (210 mg, 899 µmol), carbonato de potasio (166 mg, 1,20 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (17,1 mg, 36,0 µmol) se suspendieron en 2,7 ml de 1,4-dioxano y 900 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (14,1 mg, 18,0 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 41,0 mg (95% de pureza, 19 % de rendimiento) del compuesto del título.

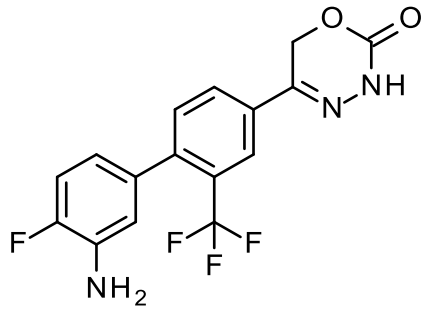
LC-MS (Método 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (1,18), 2,518 (1,55), 2,522 (1,04), 2,701 (10,67), 2,714 (10,49), 5,447 (16,00), 5,897 (0,58), 5,909 (1,81), 5,922 (1,81), 5,934 (0,57),

6,578 (5,57), 6,599 (6,07), 7,068 (4,60), 7,089 (4,12), 7,436 (2,75), 7,456 (2,97), 7,935 (1,84), 7,939 (1,91), 7,955 (1,71), 7,959 (1,79), 8,045 (3,75), 8,049 (3,51), 11,196 (6,11).

Ejemplo 56

5-[3'-amino-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



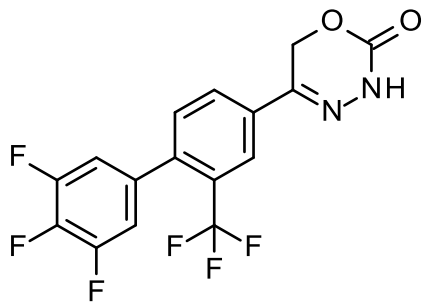
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (90,0 mg, 323 µmol, intermedio 64), ácido (3-amino-4-fluorofenil)borónico (75,1 mg, 485 µmol), carbonato de potasio (89,3 mg, 646 µmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (9,24 mg, 19,4 µmol) se suspendieron en 830 µl de 1,4-dioxano y 250 µl de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (7,62 mg, 9,69 µmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 41,0 mg (95% de pureza, 34 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,075 (1,25), 2,518 (1,63), 2,523 (1,10), 5,295 (5,00), 5,458 (16,00), 6,412 (0,70), 6,417 (0,82), 6,422 (0,84), 6,432 (0,92), 6,438 (0,92), 6,442 (0,85), 6,448 (0,80), 6,694 (1,51), 6,699 (1,50), 6,715 (1,54), 6,720 (1,48), 7,017 (1,89), 7,038 (1,92), 7,046 (2,02), 7,067 (1,81), 7,452 (2,49), 7,473 (2,66), 7,960 (1,65), 7,964 (1,75), 7,981 (1,48), 7,984 (1,64), 8,062 (3,35), 8,066 (3,21), 11,226 (1,14).

Ejemplo 58

5-[3',4',5'-trifluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



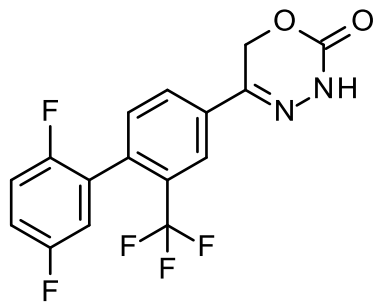
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (115 mg, 413 µmol, intermedio 64), ácido (3,4,5-trifluorofenil)borónico (109 mg, 619 µmol), carbonato de potasio (114 mg, 825 µmol) y diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (11,8 mg, 24,8 µmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (1,9 ml) y agua (620 µl). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (9,74 mg, 12,4 µmol). De nuevo, se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante la noche en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea usando una columna de sílice, como gradiente hexano/acetato de etilo al 12-100%. Las fracciones del producto obtenido se concentraron y el residuo se suspendió en una mezcla de 10 ml de hexano y 1 ml de éter metil terc-butílico. El producto precipitado se filtró. El filtro restante se lavó con hexano y se secó al vacío para proporcionar 96,0 mg (95% de pureza, 59% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,32 min; MS (ESIneg): m/z = 373 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,154 (0,48), 1,172 (0,93), 1,189 (0,47), 1,986 (1,46), 2,518 (1,55), 2,523 (1,01), 5,475 (16,00), 5,488 (0,51), 7,388 (1,93), 7,405 (2,31), 7,409 (2,33), 7,426 (2,00), 7,557 (2,42), 7,578 (2,58), 8,028 (1,60), 8,032 (1,69), 8,049 (1,42), 8,052 (1,62), 8,116 (3,22), 8,120 (2,98), 11,275 (4,90).

Ejemplo 59

5-[2',5'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



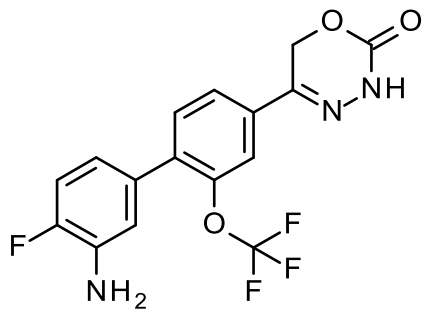
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (115 mg, 413 µmol, intermedio 64), ácido (2,5-difluorofenil)borónico (97,8 mg, 619 µmol), carbonato de potasio (114 mg, 825 µmol) y diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (11,8 mg, 24,8 µmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (1,9 ml) y agua (620 µl). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (9,74 mg, 12,4 µmol). De nuevo, se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante la noche en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea usando una columna de sílice, como gradiente hexano/acetato de etilo al 12-100%. Las fracciones del producto obtenido se concentraron y el residuo se suspendió en una mezcla de 10 ml de hexano y 1 ml de éter metil terc-butílico. El producto precipitado se filtró. El filtro restante se lavó con hexano y se secó al vacío para proporcionar 95,0 mg (95% de pureza, 61 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,518 (1,91), 2,523 (1,24), 5,482 (16,00), 7,284 (0,71), 7,293 (0,71), 7,299 (1,21), 7,313 (0,64), 7,320 (0,66), 7,370 (1,06), 7,376 (2,19), 7,381 (1,30), 7,388 (2,61), 7,393 (2,36), 7,397 (1,70), 7,408 (1,66), 7,588 (2,39), 7,608 (2,55), 8,042 (1,66), 8,045 (1,74), 8,062 (1,47), 8,066 (1,61), 8,134 (3,31), 8,138 (3,06), 11,275 (4,91).

Ejemplo 60

5-[3'-amino-4'-fluoro-2-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



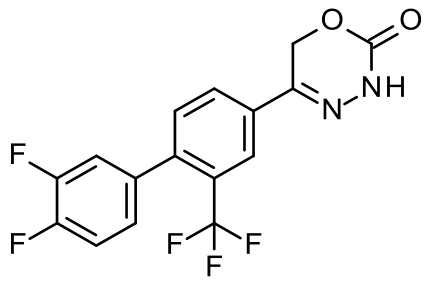
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (105 mg, 356 µmol, intermedio 73), ácido (3-amino-4-fluorofenil)borónico (82,8 mg, 535 µmol), carbonato de potasio (98,5 mg, 713 µmol) y diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (10,2 mg, 21,4 µmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (910 µl) y agua (270 µl). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (8,41 mg, 10,7 µmol). De nuevo, se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante la noche en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea usando una columna de sílice, como gradiente hexano/acetato de etilo al 12-100%. Las fracciones del producto obtenido se concentraron y el residuo se suspendió en una mezcla de 10 ml de hexano y 1 ml de éter metil terc-butílico. El producto precipitado se filtró. El filtro restante se lavó con hexano y se secó al vacío para proporcionar 51,0 mg (90 % de pureza, 35 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 370 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,172 (0,48), 1,987 (0,76), 2,518 (1,80), 2,523 (1,13), 5,306 (5,02), 5,419 (16,00), 6,591 (1,05), 6,596 (1,16), 6,601 (1,20), 6,607 (1,22), 6,611 (1,28), 6,617 (1,36), 6,622 (1,21), 6,628 (1,21), 6,870 (2,07), 6,875 (2,02), 6,891 (2,11), 6,897 (2,03), 7,063 (2,07), 7,084 (1,98), 7,091 (2,14), 7,112 (1,90), 7,545 (4,04), 7,555 (0,51), 7,566 (4,74), 7,745 (1,91), 7,750 (3,58), 7,756 (2,74), 7,760 (3,47), 7,764 (2,97), 7,766 (4,07), 7,771 (1,30), 11,205 (5,80).

Ejemplo 61

5-[3',4'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



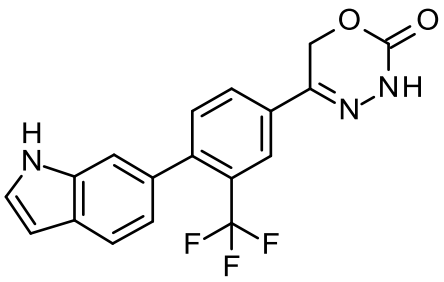
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (120 mg, 431 µmol, intermedio 64), ácido (3,4-difluorofenil)borónico (136 mg, 861 µmol), carbonato de potasio (119 mg, 861 µmol) y diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (12,3 mg, 25,8 µmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (1,9 ml) y agua (650 µl). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (10,2 mg, 12,9 µmol). De nuevo, se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante la noche en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea usando una columna de sílice, como gradiente hexano/acetato de etilo al 12-100%. Las fracciones del producto obtenido se concentraron y el residuo se suspendió en una mezcla de 10 ml de hexano y 1 ml de éter metil terc-butílico. El producto precipitado se separó por filtración. El filtro restante se lavó con hexano y se secó al vacío para proporcionar 103 mg (95% de pureza, 64 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,518 (1,54), 2,522 (0,94), 5,474 (16,00), 5,758 (0,65), 7,188 (0,95), 7,204 (0,99), 7,466 (0,85), 7,471 (0,86), 7,485 (0,95), 7,493 (1,14), 7,499 (0,95), 7,514 (1,84), 7,535 (2,22), 7,541 (3,81), 7,562 (4,67), 7,583 (0,86), 8,015 (1,87), 8,018 (1,97), 8,035 (1,65), 8,038 (1,80), 8,110 (3,71), 8,114 (3,49), 11,262 (5,28).

Ejemplo 62

5-[4-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



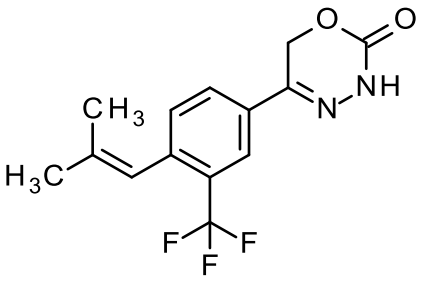
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (109 mg, 391 µmol, intermedio 64), ácido 1H-indol-6-ilborónico (94,5 mg, 587 µmol), carbonato de potasio (108 mg, 782 µmol) y diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (11,2 mg, 23,5 µmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (1,8 ml) y agua (500 µl). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (9,23 mg, 11,7 µmol). De nuevo, se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante la noche en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 69,0 mg (95% de pureza, 47 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,17 min; MS (ESIneg): m/z = 358 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (1,77), 2,518 (1,22), 2,522 (0,80), 5,480 (16,00), 6,478 (1,51), 6,480 (1,82), 6,483 (1,90), 6,485 (2,79), 6,488 (2,05), 6,490 (1,81), 6,493 (1,60), 6,944 (1,76), 6,946 (1,75), 6,964 (1,86), 6,966 (1,84), 7,351 (3,49), 7,421 (2,64), 7,428 (3,33), 7,435 (2,70), 7,539 (2,53), 7,559 (2,71), 7,587 (3,29), 7,608 (3,02), 7,986 (1,66), 7,989 (1,76), 8,006 (1,46), 8,010 (1,62), 8,102 (3,35), 8,107 (3,22), 11,227 (7,36).

Ejemplo 63

5-[4-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



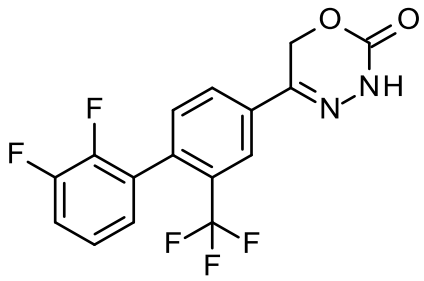
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (112 mg, 402 µmol, intermedio 64), 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (110 mg, 603 µmol), carbonato de potasio (111 mg, 804 µmol) y diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (11,5 mg, 24,1 µmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (1,8 ml) y agua (600 µl). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (9,49 mg, 12,1 µmol). De nuevo, se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante la noche en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 43,0 mg (95% de pureza, 34 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,27 min; MS (ESIneg): m/z = 297 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,700 (10,62), 1,703 (10,58), 1,912 (9,28), 1,915 (9,39), 2,518 (1,56), 2,522 (1,02), 5,422 (16,00), 6,379 (1,51), 7,457 (2,02), 7,478 (2,17), 7,916 (1,43), 7,920 (1,55), 7,940 (1,44), 7,988 (2,99), 7,992 (2,72), 11,182 (4,02).

Ejemplo 64

5-[2',3'-difluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (130 mg, 467 µmol, intermedio 64), ácido (2,3-difluorofenil)borónico (111 mg, 700 µmol), carbonato de potasio (129 mg, 933 µmol) y diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (13,3 mg, 28,0 µmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (2,1 ml) y agua (700 µl). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (11,0 mg, 14,0 µmol). De nuevo, se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante la noche en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se

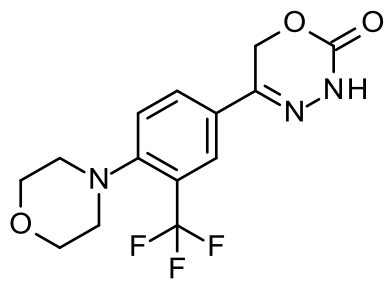
secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea usando una columna de sílice, como gradiente hexano/acetato de etilo al 12-100%. Las fracciones del producto obtenido se concentraron y el residuo se suspendió en una mezcla de 10 ml de hexano y 1 ml de éter metil terc-butílico. El producto precipitado se filtró. El filtro restante se lavó con hexano y se secó al vacío para proporcionar 81,0 mg (95% de pureza, 46 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,22 min; MS (ESIneg): m/z = 355 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,172 (0,73), 1,986 (1,43), 2,518 (1,33), 2,523 (0,87), 5,486 (16,00), 7,168 (0,70), 7,187 (1,29), 7,203 (0,90), 7,292 (0,55), 7,295 (0,52), 7,305 (0,63), 7,308 (0,67), 7,313 (1,02), 7,325 (1,01), 7,329 (0,91), 7,332 (0,62), 7,336 (0,50), 7,345 (0,54), 7,349 (0,47), 7,527 (0,47), 7,531 (0,49), 7,550 (0,94), 7,557 (0,62), 7,567 (0,56), 7,573 (0,95), 7,576 (0,86), 7,594 (0,49), 7,597 (0,47), 7,612 (2,25), 7,633 (2,43), 8,052 (1,60), 8,056 (1,65), 8,073 (1,41), 8,077 (1,51), 8,149 (3,16), 8,153 (2,90), 11,280 (4,37).

Ejemplo 65

5-[4-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



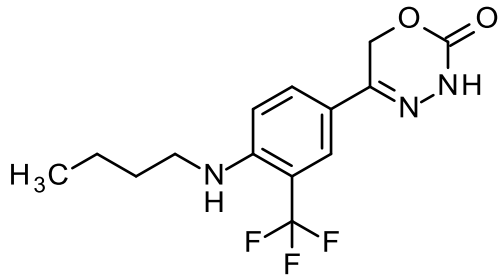
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (100 mg, 381 µmol, intermedio 66) en DMSO (1,0 ml) y se añadió morfolina (170 µl, 1,9 mmol). La mezcla se agitó a 80 ºC durante la noche y luego a 150 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 20,0 mg (95% de pureza, 15% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (0,49), 2,331 (0,67), 2,518 (4,11), 2,522 (2,52), 2,539 (0,51), 2,673 (0,68), 2,897 (4,65), 2,908 (5,70), 2,919 (4,90), 3,699 (5,05), 3,711 (5,60), 3,721 (4,98), 5,396 (16,00), 7,596 (1,76), 7,618 (1,98), 7,938 (1,29), 7,943 (1,97), 7,962 (6,78), 11,134 (4,65).

Ejemplo 66

5-[4-(butilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



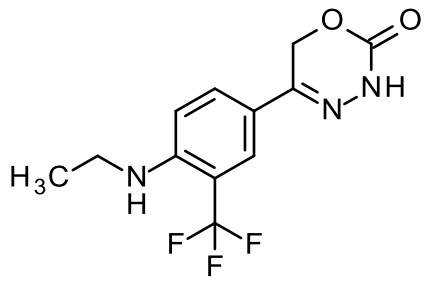
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (105 mg, 401 µmol, intermedio 66) en DMSO (1,0 ml) y se añadió butan-1-amina (44 µl, 440 µmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Se añadió más butan-1-amina (44 µl, 440 µmol) y la agitación continuó a 100 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 77,0 mg (95% de pureza, 58 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,879 (5,19), 0,897 (13,15), 0,915 (6,10), 1,297 (1,33), 1,315 (2,20), 1,334 (2,25), 1,353 (1,52), 1,372 (0,43), 1,487 (0,71), 1,506 (1,67), 1,518 (1,27), 1,524 (2,25), 1,542 (1,41), 1,560 (0,50), 2,518 (1,62), 2,522 (1,02), 3,216 (1,04), 3,233 (2,23), 3,249 (2,24), 3,265 (1,01), 5,289 (16,00), 5,903 (0,75), 5,917 (1,49), 5,931 (0,73), 6,861 (2,11), 6,882 (2,20), 7,719 (4,74), 7,742 (1,52), 7,747 (1,15), 10,869 (4,91).

Ejemplo 67

5-[4-(etilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (155 mg, 591 µmol, intermedio 66) en DMSO (1,0 ml) y se añadió etanamina (330 µl, 2,0 M en tetrahidrofurano, 650 µmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Nuevamente se

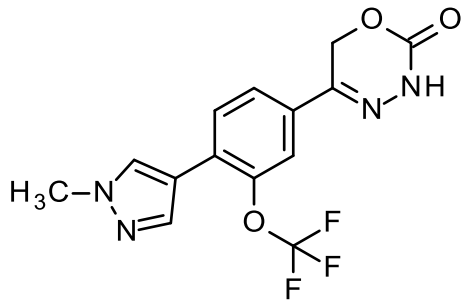
añadió etanamina (180 µl, 2,0 M en tetrahidrofurano, 355 µmol) y se continuó la agitación a 60 ºC durante la noche. Una segunda vez, se añadió más etanamina (180 µl, 2,0 M en tetrahidrofurano, 355 µmol) y se calentó a 60 ºC durante la noche nuevamente. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 75,0 mg (95% de pureza, 42 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,121 (5,12), 1,139 (12,23), 1,156 (5,23), 2,074 (1,79), 2,518 (2,25), 2,522 (1,36), 3,247 (0,59), 3,264 (1,98), 3,280 (2,39), 3,297 (1,97), 3,314 (0,66), 5,292 (16,00), 5,905 (0,72), 5,919 (1,42), 5,933 (0,71), 6,865 (2,11), 6,887 (2,22), 7,725 (3,88), 7,751 (1,46), 7,756 (1,12), 10,873 (4,44).

Ejemplo 68

5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



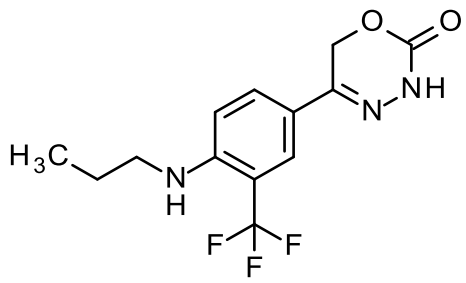
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (135 mg, 458 µmol, intermedio 73), ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (86,6 mg, 687 µmol), carbonato de potasio (127 mg, 916 µmol) y diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (13,1 mg, 27,5 µmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (500 µl). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (10,8 mg, 13,7 µmol). De nuevo, se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 60 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 21,0 mg (95% de pureza, 13% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): Rt = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 341 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,154 (0,52), 1,172 (0,91), 1,190 (0,57), 1,231 (0,74), 1,987 (1,41), 2,323 (0,77), 2,326 (1,01), 2,331 (0,76), 2,539 (0,74), 2,665 (0,77), 2,669 (1,01), 2,673 (0,74), 3,910 (16,00), 5,397 (11,22), 7,686 (1,50), 7,690 (1,70), 7,706 (1,73), 7,710 (2,31), 7,731 (2,73), 7,847 (3,32), 7,867 (2,56), 7,921 (5,07), 8,187 (4,85), 11,160 (4,16).

Ejemplo 69

5-[4-(propilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



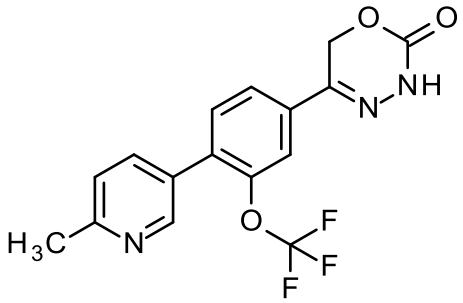
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (125 mg, 477 µmol, intermedio 66) en DMSO (1,0 ml) y se añadió propan-1-amina (43 µl, 520 µmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 18 horas. Nuevamente, se añadió propan-1-amina (43 µl, 520 µmol) y se continuó la agitación a 100 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 62,0 mg (95% de pureza, 41% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): Rt = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 302 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,866 (4,91), 0,885 (12,24), 0,903 (5,74), 1,525 (1,47), 1,543 (2,53), 1,561 (2,53), 1,579 (1,44), 2,518 (2,77), 2,522 (2,03), 3,183 (1,10), 3,198 (2,27), 3,217 (2,34), 3,233 (1,14), 5,289 (16,00), 5,935 (0,76), 5,950 (1,51), 5,964 (0,79), 6,865 (2,02), 6,887 (2,14), 7,717 (5,83), 7,740 (1,63), 7,745 (1,23), 10,871 (4,72).

Ejemplo 70

5-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometoxi)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



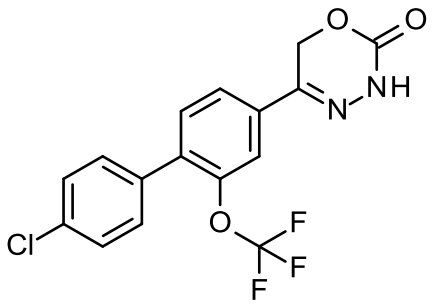
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (90,0 mg, 305 µmol, intermedio 73), ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico (62,8 mg, 458 µmol), carbonato de potasio (84,4 mg, 611 µmol) y diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (8,74 mg, 18,3 µmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (780 µl) y agua (240 µl). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (10,8 mg, 13,7 µmol). De nuevo, se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 60 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 21,0 mg (95% de pureza, 19 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): Rt = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 352 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,327 (0,93), 2,331 (0,69), 2,518 (4,00), 2,523 (2,78), 2,536 (16,00), 2,669 (0,96), 2,673 (0,70), 5,439 (14,58), 7,388 (2,55), 7,408 (2,74), 7,692 (3,17), 7,714 (4,28), 7,808 (2,01), 7,812 (3,15), 7,822 (2,47), 7,829 (6,74), 7,834 (3,20), 7,848 (1,94), 7,854 (2,01), 8,577 (2,82), 8,581 (2,84), 11,239 (4,67).

Ejemplo 71

5-[4'-cloro-2-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



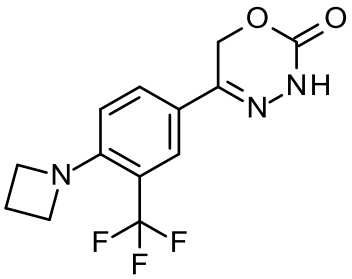
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (135 mg, 458 µmol, intermedio 73), ácido (4-clorofenil)borónico (107 mg, 687 µmol), carbonato de potasio (127 mg, 916 µmol) y diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (13,1 mg, 27,5 µmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (500 µl). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (10,8 mg, 13,7 µmol). De nuevo, se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 60 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 44,0 mg (95% de pureza, 25 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): Rt = 1,37 min; MS (ESIpos): m/z = 371 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (0,80), 2,518 (3,98), 2,522 (2,72), 5,435 (16,00), 7,522 (0,44), 7,526 (3,04), 7,533 (1,36), 7,543 (2,03), 7,549 (9,55), 7,554 (2,06), 7,565 (1,96), 7,569 (10,05), 7,575 (2,12), 7,586 (1,42), 7,592 (3,22), 7,651 (3,61), 7,661 (0,48), 7,672 (4,83), 7,795 (1,81), 7,799 (3,79), 7,805 (2,72), 7,809 (3,36), 7,813 (2,75), 7,816 (3,69), 7,820 (1,38), 11,235 (4,85).

Ejemplo 72

5-[4-(azetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



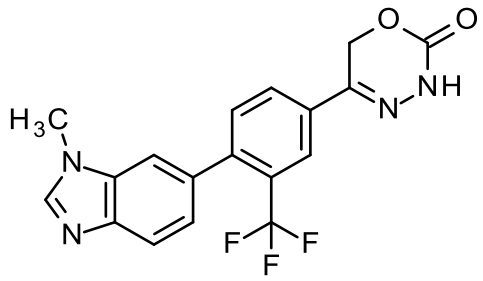
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (100 mg, 381 µmol, intermedio 66) en DMSO (1,0 ml) y se añadió azetidina (57 µl, 840 µmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 37,0 mg (95% de pureza, 31% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): Rt = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 300 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (0,56), 2,260 (0,51), 2,278 (1,44), 2,297 (2,23), 2,316 (1,60), 2,322 (0,64), 2,327 (0,58), 2,335 (0,65), 2,518 (1,50), 2,523 (1,06), 4,067 (2,57), 4,085 (4,57), 4,103 (2,46), 5,305 (16,00), 6,588 (2,04), 6,609 (2,12), 7,737 (1,31), 7,742 (1,84), 7,764 (5,76), 10,908 (3,53).

Ejemplo 73

5-[4-(1-metil-1H-bencimidazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



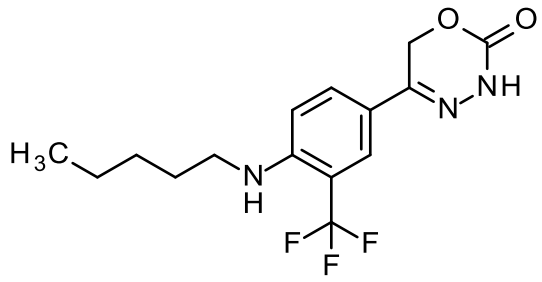
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (136 mg, 488 µmol, intermedio 64), ácido (1-metil-1H-bencimidazol-6-il)borónico (129 mg, 732 µmol), carbonato de potasio (135 mg, 976 µmol) y diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (14,0 mg, 29,3 µmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (2,2 ml) y agua (730 µl). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (11,5 mg, 14,6 µmol). De nuevo, se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 3 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 90,4 mg (50 % rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): Rt = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 375 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,154 (0,66), 1,171 (1,28), 1,189 (0,61), 1,987 (2,41), 2,518 (1,12), 2,522 (0,72), 3,885 (1,32), 4,017 (0,54), 4,034 (0,56), 4,061 (16,00), 5,494 (9,20), 7,074 (1,10), 7,095 (1,15), 7,587 (1,46), 7,607 (1,58), 7,630 (2,17), 7,808 (1,88), 7,810 (1,85), 7,829 (1,81), 7,830 (1,78), 8,033 (0,99), 8,036 (1,03), 8,053 (0,85), 8,057 (0,93), 8,119 (3,84), 8,122 (3,57), 8,137 (1,94), 8,142 (1,83), 11,258 (3,14).

Ejemplo 74

5-[4-(pentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



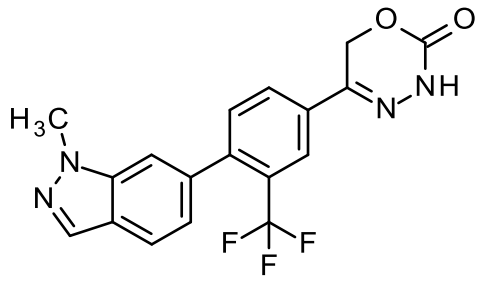
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (115 mg, 439 µmol, intermedio 66) en DMSO (920 µl) y se añadió pentan-1-amina (55 µl, 480 µmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 18 horas. Nuevamente, se añadió pentan-1-amina (55 µl, 480 µmol) y se continuó la agitación a 100 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 71,0 mg (95% de pureza, 47 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): Rt = 1,35 min; MS (ESIpos): m/z = 330 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,847 (2,92), 0,864 (9,07), 0,881 (3,05), 1,282 (2,81), 1,291 (4,88), 1,300 (3,93), 1,309 (2,93), 1,331 (0,52), 1,504 (0,45), 1,522 (1,41), 1,539 (2,00), 1,557 (1,36), 2,518 (1,91), 2,522 (1,17), 3,206 (1,06), 3,223 (2,26), 3,240 (2,27), 3,256 (1,03), 5,289 (16,00), 5,914 (0,82), 5,928 (1,62), 5,943 (0,80), 6,855 (2,16), 6,877 (2,28), 7,718 (5,77), 7,742 (1,64), 10,870 (5,21).

Ejemplo 75

5-[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (114 mg, 409 µmol, intermedio 64), ácido (1-metil-1H-indazol-6-il)borónico (108 mg, 614 µmol), carbonato de potasio (113 mg, 818 µmol) y diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (11,7 mg, 24,5 µmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (1,8 ml) y agua (610 µl). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos.

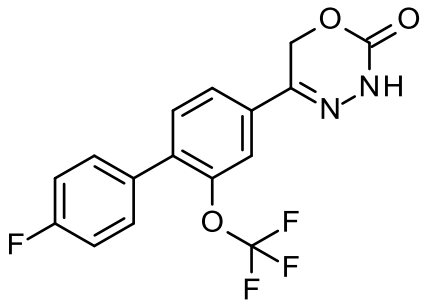
Posteriormente, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (9,66 mg, 12,3 µmol). De nuevo, se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 18 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 63,0 mg (90 % de pureza, 37 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): Rt = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 375 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,154 (0,66), 1,171 (1,28), 1,189 (0,61), 1,987 (2,41), 2,518 (1,12), 2,522 (0,72), 3,885 (1,32), 4,017 (0,54), 4,034 (0,56), 4,061 (16,00), 5,494 (9,20), 7,074 (1,10), 7,095 (1,15), 7,587 (1,46), 7,607 (1,58), 7,630 (2,17), 7,808 (1,88), 7,810 (1,85), 7,829 (1,81), 7,830 (1,78), 8,033 (0,99), 8,036 (1,03), 8,053 (0,85), 8,057 (0,93), 8,119 (3,84), 8,122 (3,57), 8,137 (1,94), 8,142 (1,83), 11,258 (3,14).

Ejemplo 76

5-[4'-fluoro-2-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (180 mg, 611 µmol, intermedio 73), ácido (4-fluorofenil)borónico (128 mg, 916 µmol), carbonato de potasio (169 mg, 1,22 mmol) y diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (17,5 mg, 36,7 µmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (1,6 ml) y agua (470 µl). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (14,4 mg, 18,3 µmol). De nuevo, se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 60 ºC durante 2 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se secó al vacío. Se purificó mediante

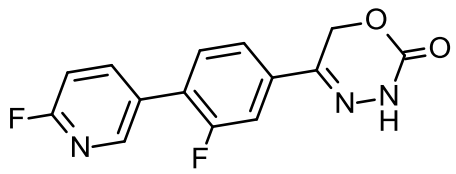
cromatografía para proporcionar 121 mg (95 % de pureza, 53 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): Rt = 1,28 min; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,172 (0,72), 1,987 (1,44), 2,518 (1,57), 2,523 (1,10), 5,433 (16,00), 7,325 (2,97), 7,331 (0,88), 7,341 (1,10), 7,347 (6,45), 7,353 (1,07), 7,364 (1,01), 7,369 (3,40), 7,543 (3,25), 7,549 (1,30), 7,557 (3,71), 7,566 (3,07), 7,573 (1,08), 7,579 (2,79), 7,640 (3,66), 7,661 (4,66), 7,785 (1,97), 7,789 (3,47), 7,794 (1,05), 7,797 (2,31), 7,801 (3,17), 7,806 (4,24), 11,225 (4,88).

Ejemplo 77

5-[3-fluoro-4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

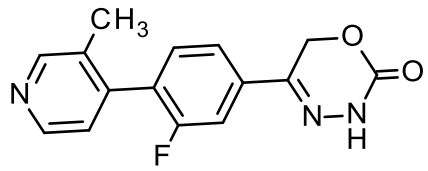


El compuesto del título se sintetizó análogamente al procedimiento descrito en el Ejemplo 3 a partir de 5-(4-cloro-3-fluorofenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (Intermedio 65) y ácido 4-fluoropiridin-3-ilborónico.

LC-MS (Método 11): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 290 $[M+H]^+$

Ejemplo 78

5-[3-fluoro-4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

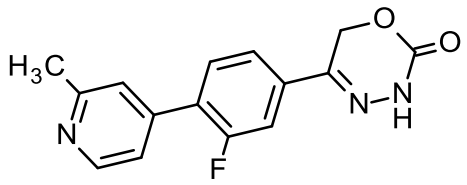


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 65.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,53 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

Ejemplo 79

5-[3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

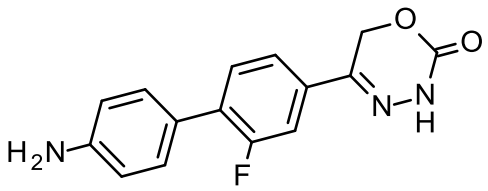


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 65.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

Ejemplo 80

5-(4'-amino-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

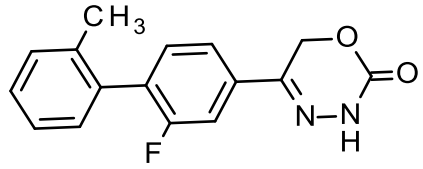


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 65.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

Ejemplo 81

5-(2-fluoro-2'-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

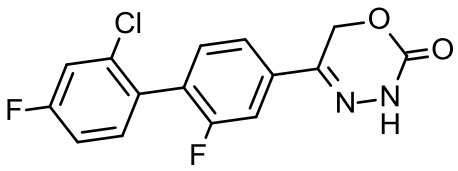


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 65.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

Ejemplo 82

5-(2'-cloro-2,4'-difluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

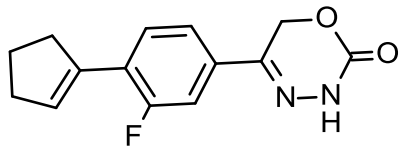


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 65.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 323 $[M+H]^+$

Ejemplo 83

5-[4-(ciclopent-1-en-1-il)-3-fluorofenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

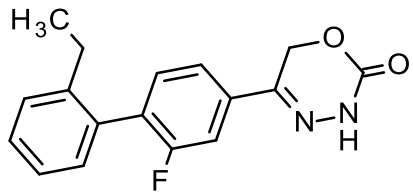


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 65.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 261 $[M+H]^+$

Ejemplo 84

5-(2'-etil-2-fluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

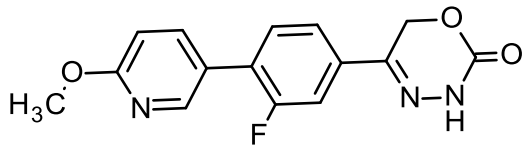


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 65.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

Ejemplo 85

5-[3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

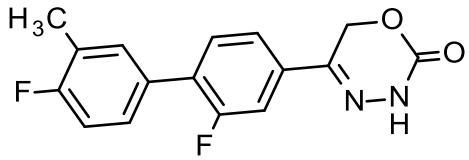


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 65.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

Ejemplo 86

5-(2,4'-difluoro-3'-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

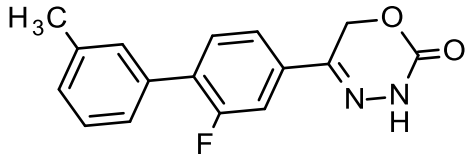


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 65.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

Ejemplo 87

5-(2-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

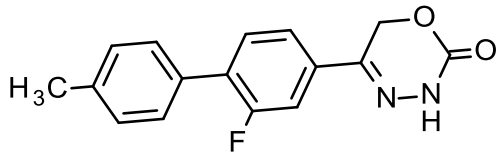


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 65.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

Ejemplo 88

5-(2-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

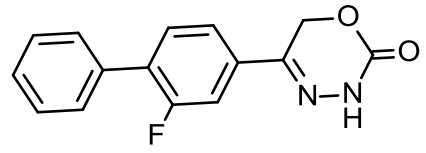


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 65.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

Ejemplo 89

5-(2-fluorobifenil-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



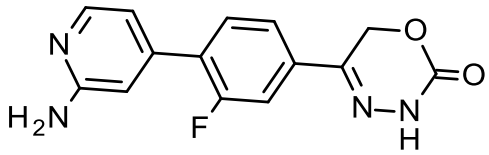
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 65.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 271 $[M+H]^+$

A menos que se indique lo contrario, los siguientes ejemplos el Ejemplo 90 al Ejemplo 118 se prepararon de forma análoga al ejemplo 89 a partir del Intermedio 65 mediante reacción con el correspondiente ácido borónico o el correspondiente éster de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo que se adquirieron de fuentes comerciales

Ejemplo 90

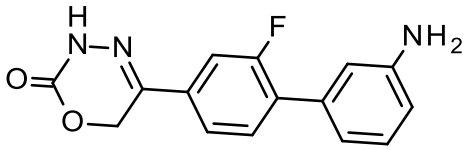
5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-fluorofenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 0,47 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

Ejemplo 91

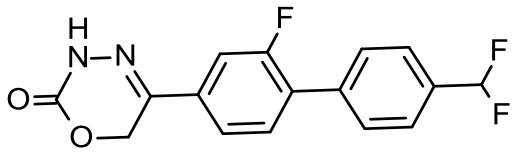
5-[4-(3-aminofenil)-3-fluoro-fenil]-3,6-dihidro-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 0,47 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

Ejemplo 92

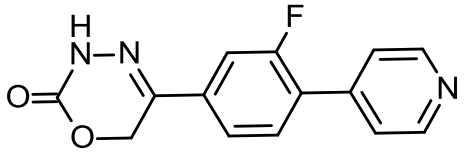
5-[4'-(difluorometil)-2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$

Ejemplo 93

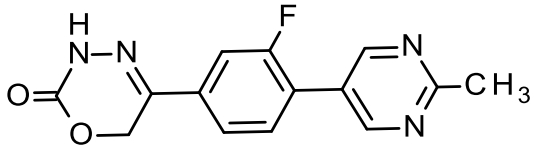
5-[3-fluoro-4-(piridin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 272 $[M+H]^+$

Ejemplo 94

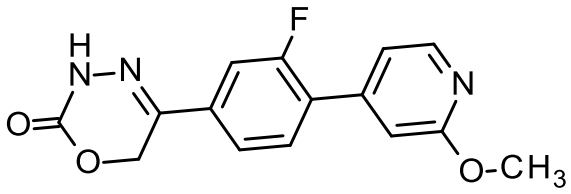
5-[3-fluoro-4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

Ejemplo 95

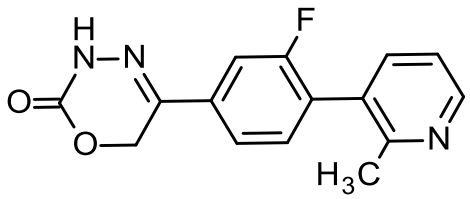
5-[3-fluoro-4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

Ejemplo 96

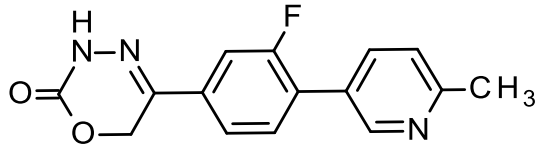
5-[3-fluoro-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

Ejemplo 97

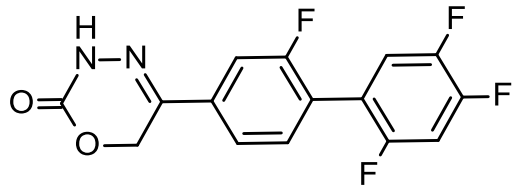
5-[3-fluoro-4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

Ejemplo 98

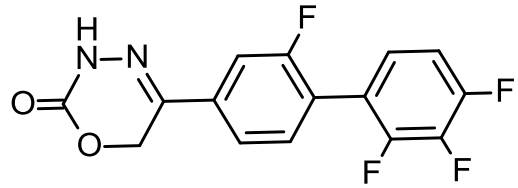
5-(2,2',4',5'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 325 $[M+H]^+$

Ejemplo 99

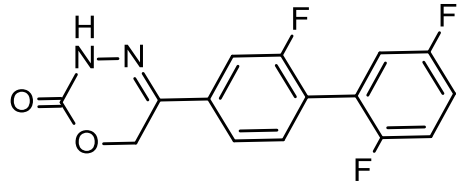
5-(2,2',3',4'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 325 $[M+H]^+$

Ejemplo 100

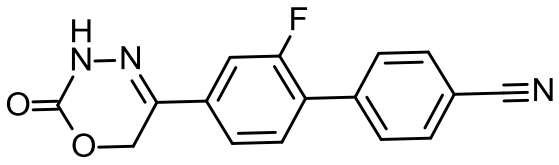
5-(2,2',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

Ejemplo 101

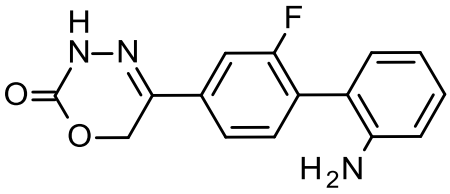
2'-fluoro-4'-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo



LC-MS (Método 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 296 $[M+H]^+$

Ejemplo 102

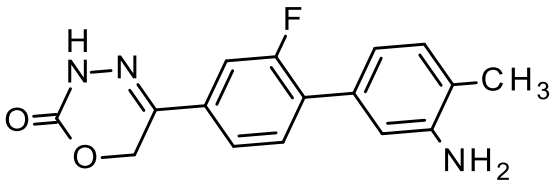
5-(2'-amino-2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

Ejemplo 103

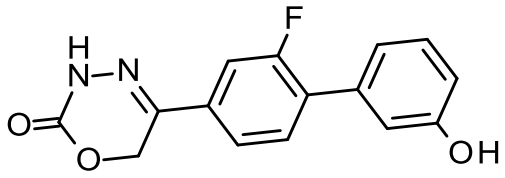
5-(3'-amino-2'-fluoro-4'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 300 $[M+H]^+$

Ejemplo 104

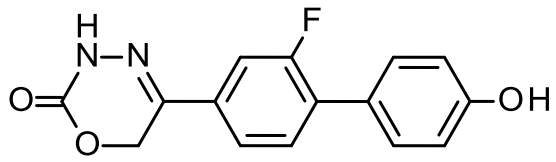
5-(2-fluoro-3'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

Ejemplo 105

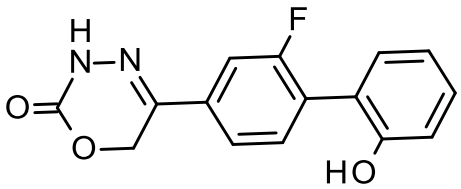
5-(2-fluoro-4'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

Ejemplo 106

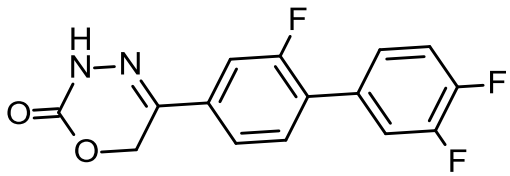
5-(2-fluoro-2'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

Ejemplo 107

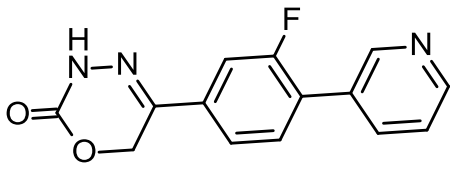
5-(2,3',4'-trifluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

Ejemplo 108

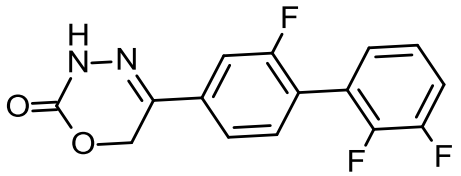
5-[3-fluoro-4-(piridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 0,59 min; MS (ESIpos): m/z = 272 $[M+H]^+$

Ejemplo 109

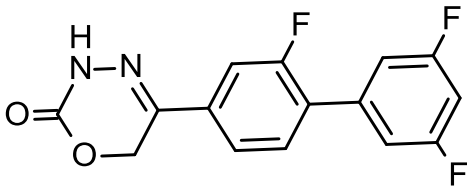
5-(2,2',3'-trifluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

Ejemplo 110

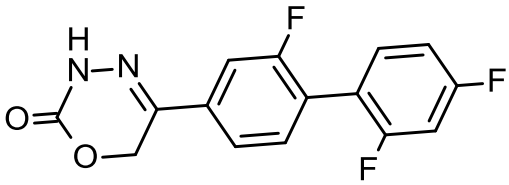
5-(2,3',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

Ejemplo 111

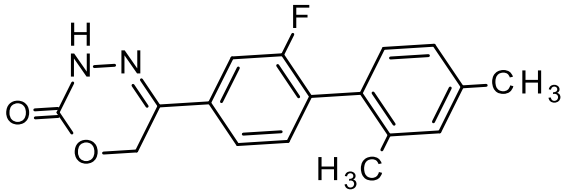
5-(2,2',4'-trifluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

Ejemplo 112

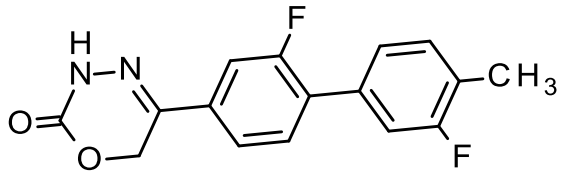
5-(2-fluoro-2',4'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

Ejemplo 113

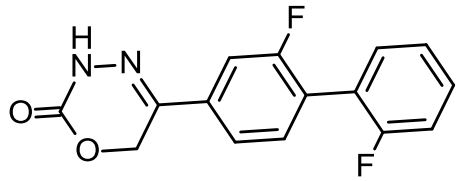
5-(2,3'-difluoro-4'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

Ejemplo 114

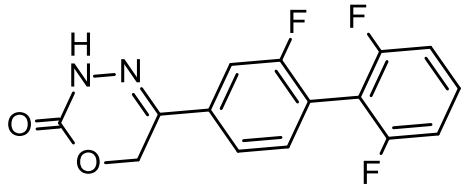
5-(2,2'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

Ejemplo 115

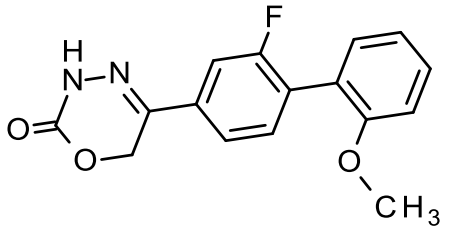
5-(2,2',6'-trifluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

Ejemplo 116

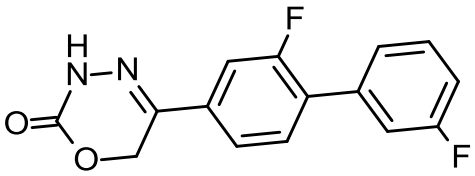
5-(2-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$

Ejemplo 117

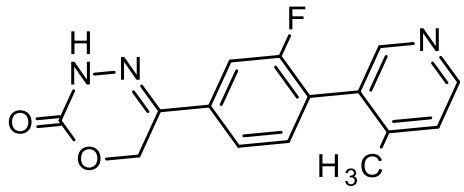
5-(2,3'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

Ejemplo 118

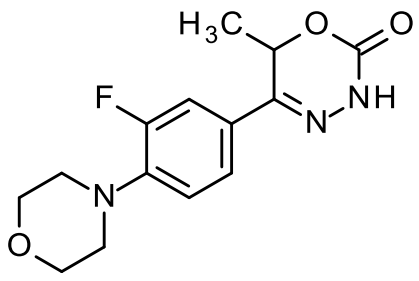
5-[3-fluoro-4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



LC-MS (Método 1): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

Ejemplo 119

(rac)-5-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

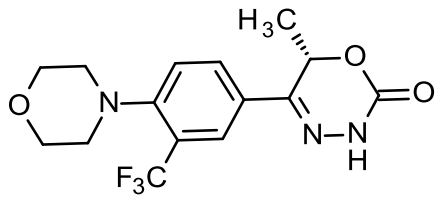


Siguiendo el procedimiento de la bibliografía (J. Med. Chem. **1990**, 35, 163), a 370 mg de (rac)-1-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-hidroxipropan-1-ona (1,46 mmol, intermedio 33) en 4 ml de EtOH y 5-6 gotas de 0,1 N de HCl se añadió 131 mg (1,46 mmol) de hidrazinacarboxilato de metilo y la reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla se concentró y se hizo más MeOH seguido de concentración dos veces para eliminar el agua residual y el ácido. A la mezcla cruda se añadió una solución de NaOEt (350 mg de sodio consumido en 5 ml de EtOH) y la mezcla se agitó durante la noche. Al día siguiente, el sólido se separó por filtración y se añadió a una mezcla de agua ligeramente ácida (HCl) y EtOAc. La capa de EtOAc se separó, se secó y se concentró para proporcionar 107 mg (25%) del producto como un sólido blanquecino.

RMN de ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 8,19 (s, 1H), 7,44 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,50 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 4H), 3,19 (s, 4H), 1,62 (d, J = 6,9 Hz, 3H). RMN de 19F (376 MHz, CDCl3) δ -120,66. LC-MS (Método 5): 294 $[M+H]^+$

Ejemplo 120

(6S)-6-metil-5-[4-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



A 3,30 g de (*S*)-2-hidroxi-1-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (10,8 mmol, intermedio 41) y 972 mg de hidrazinacarboxilato de metilo (10,8 mmol) en 10 ml de MeOH se añadieron 6 gotas de 0,1 de N HCl (ac.), y la reacción se calentó a temperatura de reflujo 1 hora. Después de enfriar, la mezcla se concentró, se añadió MeOH y se concentró para eliminar el agua y HCl (dos veces). La mezcla de reacción cruda se disolvió en aproximadamente 20 ml de EtOH y se añadió a una solución de NaOEt (12,4 g de sodio (54 mmol) consumidos en 30 ml de EtOH). Después de 90 minutos, se añadieron 3 ml de ácido acético dando como resultado una precipitación copiosa. Los sólidos se filtraron y enjuagaron con EtOH, se disolvieron en EtOAc y se lavaron con agua. El EtOAc se secó, se concentró, para proporcionar 980 mg del compuesto del título como un sólido blanco (26%) que se recristalizó a partir de EtOH.

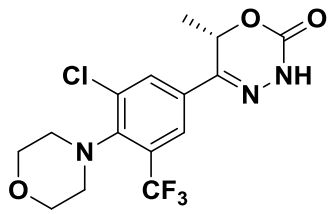
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,56 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 4H), 3,01 (s, 4H), 1,65 (d, *J* = 6,9 Hz,

3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60,29. RMN de ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 153,72, 148,98, 146,92, 129,73, 127,71, 127,11 (q, *J* = 29,4 Hz), 125,04 (q, *J* = 5,0, 4,4 Hz), 123,83, 119,53, 71,87, 67,12, 53,45, 17,36. MS: 344 (M + 1)+.

La cromatografía SCF quiral separó los enantiómeros: columna: ChiralPak AD-H, 250x4.6 mm, 5 um, modificador de fase móvil: 100% de metanol, gradiente: 3 a 50% de metanol durante 8 minutos, velocidad de flujo: 4 ml/min, contrapresión: 100 bar, temperatura de la columna: 40 °C. La detección UV fue de 200-400 nm. La relación de picos correspondientes a los enantiómeros a 6,36 y 7,15 minutos fue de 99.61:0.39.

Ejemplo 121

(6*S*)-5-(-[(3-cloro-4-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)-)]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

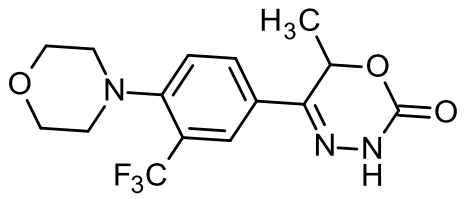


Se disolvió una solución de 104 mg (0,304 mmol) de (*S*)-6-metil-5-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (Ejemplo 120) en 2 ml de HOAc y la solución se enfrió a 15-20 ºC con un baño de hielo. A esto se añadieron 0,295 ml de una solución de NaOCl (10-15% de cloro disponible, Aldrich). Después de aproximadamente 30 minutos, se añadieron otros 100 µl de solución de NaOCl. Después de otros 30 minutos, los contenidos de la reacción se transfirieron a un embudo de decantación junto con agua y CH_2Cl_2. La capa de CH_2Cl_2 se separó y enjuagó con una solución de Na_2SO_3, luego con salmuera, antes de secar y concentrar. La cromatografía con 20-40% de EtOAc (dos veces) produjo 19 mg de un producto limpio (17%).

RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,53 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 3,84 – 3,63 (m, 4H), 2,74 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,65 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61,14. LC-MS (Método 5): Masa 378 (M + 1)+.

Ejemplo 126

(rac)-6-metil-5-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



Una solución de 100 mg de (rac)-2-hidroxi-1-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (0,33 mmol, intermedio 40), 33 mg de hidrazinacarboxilato de metilo (0,36 mmol) y 2 gotas de 0,1 N de HCl en 1 ml de MeOH se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar, la reacción se concentró, se añadió MeOH dos veces seguido de concentración para eliminar el agua residual y HCl. El producto crudo se disolvió en 1 ml de MeOH y se le añadió una solución de NaOMe (75 mg de Na consumidos en 1 ml de MeOH) y la solución se agitó 2 horas antes de la adición de 200 µl de HOAc. Los precipitados se disolvieron con agitación y se transfirieron a un embudo de decantación con agua y EtOAc. La capa de EtOAc se separó, se secó, se concentró y se sometió a cromatografía con 20-50% de EtOAc para producir 39 mg de producto como un sólido blanco (35%).

RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,22 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,56 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,92 – 3,81 (m, 4H), 3,05 – 2,96 (m, 4H), 1,65 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

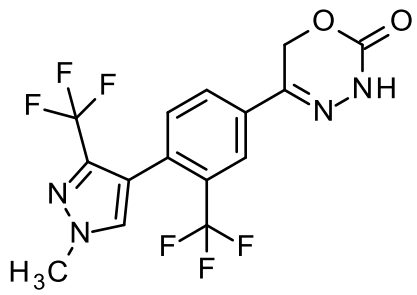
RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60,29. LC-MS (Método 5): 344 (M + 1)+.

La cromatografía de SCF quiral separó los enantiómeros del ejemplo 126: columna: ChiralPak AD-H, 250x4.6 mm, 5 um, modificador de fase móvil: 100% de metanol, gradiente: 3 a 50% de metanol durante 8 minutos, velocidad de flujo: 4 ml/min, contrapresión: 100 bar, temperatura de la columna: 40 °C. La detección UV fue de 200-400 nm. Tiempo de retención de los enantiómeros: 6,30 y 7,10 min.

A menos que se indique lo contrario, los siguientes ejemplos el Ejemplo 127 al Ejemplo 130 se prepararon de forma análoga al ejemplo 3 a partir del Intermedio 64 mediante reacción con el correspondiente ácido borónico o el correspondiente éster de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo que se adquirieron de fuentes comerciales.

Ejemplo 127

5-{4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

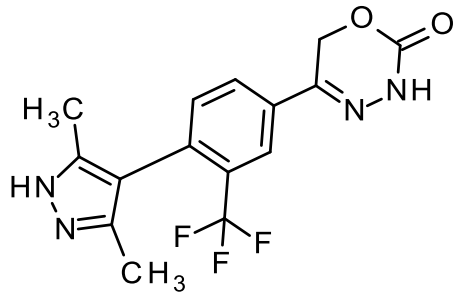


LC-MS (Método 2): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,518 (2,02), 2,522 (1,30), 3,987 (14,22), 5,464 (16,00), 7,511 (2,16), 7,531 (2,32), 7,986 (1,57), 7,990 (1,64), 8,007 (1,39), 8,010 (1,52), 8,063 (3,50), 8,094 (3,14), 8,098 (2,96), 11,253 (4,82).

Ejemplo 128

5-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

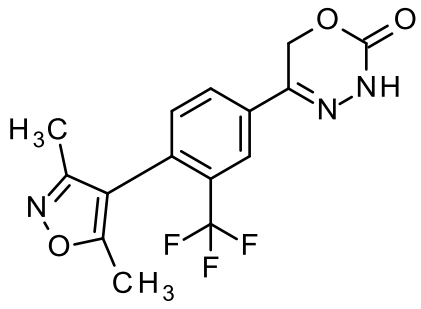


LC-MS (Método 2): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,875 (1,00), 1,947 (0,99), 2,518 (1,20), 2,523 (0,87), 2,539 (16,00), 5,462 (6,32), 7,370 (0,92), 7,390 (0,95), 7,962 (0,61), 7,966 (0,62), 7,983 (0,54), 7,986 (0,58), 8,085 (1,23), 8,089 (1,15), 11,215 (1,68), 12,345 (0,47).

Ejemplo 129

5-[4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

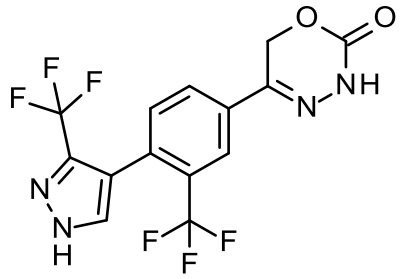


LC-MS (Método 2): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,966 (16,00), 2,074 (7,48), 2,169 (12,93), 2,518 (0,86), 2,523 (0,59), 5,476 (12,53), 7,542 (1,69), 7,562 (1,79), 8,045 (1,11), 8,048 (1,16), 8,065 (0,99), 8,068 (1,09), 8,143 (2,21), 8,148 (2,04).

Ejemplo 130

5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

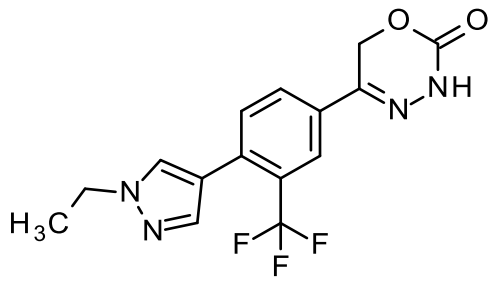


LC-MS (Método 2): R_t = 0,95 min; MS (ESIneg): m/z = 377 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (1,45), 2,518 (1,64), 2,523 (1,09), 5,466 (16,00), 7,513 (2,08), 7,533 (2,23), 7,984 (1,53), 7,988 (1,58), 8,004 (1,34), 8,008 (1,47), 8,081 (3,12), 8,094 (3,11), 8,098 (2,90), 11,248 (1,64).

Ejemplo 131

5-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



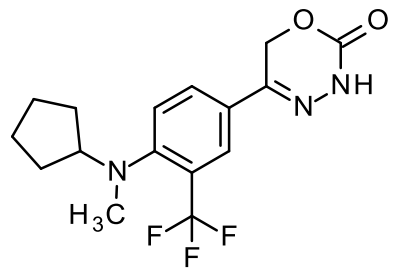
En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (120 mg, 431 µmol, intermedio 64), ácido (1-etil-1H-pirazol-4-il)borónico (90,4 mg, 646 µmol), carbonato de potasio (119 mg, 861 µmol) y diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (12,3 mg, 25,8 µmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (1,9 ml) y agua (650 µl). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (10,2 mg, 12,9 µmol). De nuevo, se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante la noche en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 45,0 mg (95% de pureza, 29 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): Rt = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,388 (6,84), 1,406 (14,43), 1,424 (6,92), 2,075 (1,76), 2,518 (3,48), 2,523 (2,49), 4,168 (1,84), 4,187 (5,81), 4,205 (5,52), 4,223 (1,78), 5,443 (16,00), 7,639 (2,44), 7,648 (4,66), 7,660 (2,64), 7,949 (1,60), 7,953 (1,67), 7,969 (1,37), 7,974 (1,48), 8,017 (4,66), 8,061 (3,08), 8,066 (2,91), 11,201 (3,48).

Ejemplo 132

5-{4-[ciclopentil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



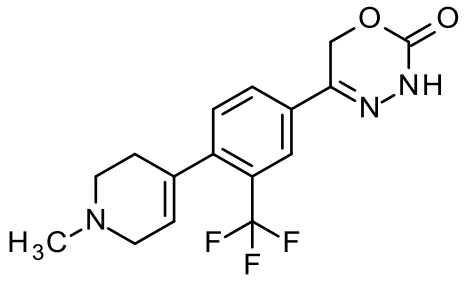
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (100 mg, 381 µmol, intermedio 66) en DMSO (1,0 ml) y se añadió N-metilciclopentanamina (99 µl, 840 µmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2,40 mg (95% de pureza, 2% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): Rt = 1,41 min; MS (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,326 (0,78), 1,345 (1,03), 1,354 (1,09), 1,374 (1,03), 1,393 (0,48), 1,457 (0,54), 1,466 (0,74), 1,473 (1,26), 1,485 (1,36), 1,492 (1,20), 1,503 (1,05), 1,572 (0,50), 1,586 (0,99), 1,603 (1,42), 1,613 (1,14), 1,624 (0,76), 1,647 (0,76), 1,665 (0,99), 1,677 (1,14), 1,694 (1,05), 1,705 (0,76), 2,332 (0,80), 2,518 (4,29), 2,523 (3,01), 2,539 (0,78), 2,565 (16,00), 3,496 (0,68), 3,513 (0,97), 3,532 (0,62), 5,396 (14,95), 7,641 (1,63), 7,663 (1,88), 7,927 (4,79), 7,932 (2,46), 7,943 (1,61), 7,948 (0,85), 11,124 (3,94).

Ejemplo 133

5-[4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (109 mg, 391 µmol, intermedio 64), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (131 mg, 587 µmol), carbonato de potasio (108 mg, 782 µmol) y diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (11,2 mg, 23,5 µmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (500 µl). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (9,23 mg, 11,7 µmol). De nuevo, se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante la noche en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se

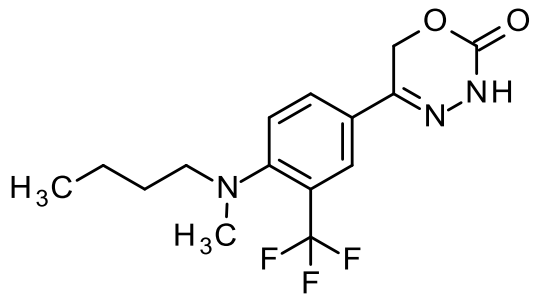
purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 61,0 mg (95% de pureza, 44 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): Rt = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,075 (0,64), 2,276 (15,55), 2,311 (2,18), 2,316 (2,25), 2,322 (1,96), 2,518 (1,45), 2,523 (1,12), 2,536 (2,66), 2,549 (4,64), 2,563 (1,94), 2,951 (3,63), 2,958 (3,57), 5,418 (16,00), 5,563 (1,89), 7,431 (2,37), 7,451 (2,55), 7,910 (1,67), 7,914 (1,76), 7,931 (1,43), 7,934 (1,64), 7,981 (3,40), 7,985 (3,07).

Ejemplo 134

5-{4-[butil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



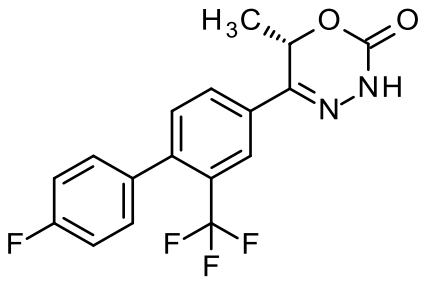
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (100 mg, 381 µmol, intermedio 66) en DMSO (1,0 ml) y se añadió N-metilbutan-1-amina (99 µl, 840 µmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 32,0 mg (95% de pureza, 24 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): Rt = 1,37 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,814 (4,69), 0,833 (11,78), 0,850 (5,68), 1,223 (1,11), 1,240 (1,92), 1,260 (2,01), 1,279 (1,38), 1,297 (0,42), 1,361 (0,68), 1,375 (0,99), 1,380 (1,33), 1,399 (1,84), 1,413 (0,85), 1,418 (1,11), 1,435 (0,42), 2,323 (0,49), 2,327 (0,72), 2,332 (0,52), 2,518 (2,56), 2,523 (1,91), 2,673 (16,00), 2,943 (2,08), 2,962 (2,58), 2,980 (1,98), 5,382 (15,03), 7,517 (1,94), 7,538 (2,11), 7,890 (1,22), 7,895 (1,63), 7,920 (3,73), 7,925 (1,96), 11,095 (4,03).

Ejemplo 135

(6S)-5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



En un recipiente de reacción, (6S)-5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (96,0 mg, 328 µmol, intermedio 74), ácido (4-fluorofenil)borónico (68,9 mg, 492 µmol), carbonato de potasio (90,7 mg, 656 µmol) y diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (9,38 mg, 19,7 µmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (500 µl). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (7,74 mg, 9,84 µmol). De nuevo, se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante la noche en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 65,0 mg (95% de pureza, 53 % de rendimiento) del compuesto del título.

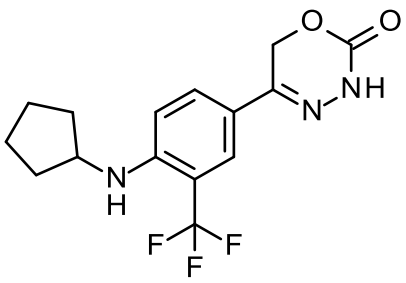
Ángulo de rotación: -303.9° (DMSO, 1.0000 g/100 ml, 20 °C, 589 nm)

LC-MS (Método 2): Rt = 1,28 min; MS (ESIneg): m/z = 351 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,32 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 5,98-5,92 (m, 1H), 1,47 (d, 3H)

Ejemplo 136

5-[4-(ciclopentilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



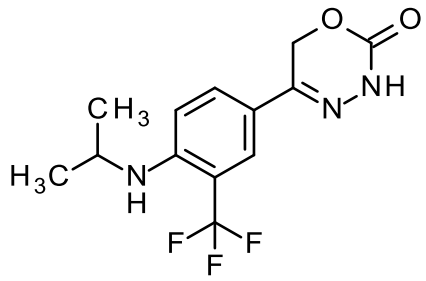
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (100 mg, 381 µmol, intermedio 66) en DMSO (1,0 ml) y se añadió ciclopentanamina (83 µl, 840 µmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 59,0 mg (95% de pureza, 45 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): Rt = 1,30 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,498 (0,84), 1,515 (1,31), 1,531 (1,56), 1,546 (2,28), 1,556 (2,19), 1,574 (1,62), 1,581 (1,20), 1,589 (1,27), 1,593 (1,23), 1,605 (0,51), 1,609 (0,52), 1,614 (0,67), 1,629 (0,56), 1,633 (0,49), 1,637 (0,49), 1,659 (1,46), 1,674 (1,72), 1,688 (1,12), 1,959 (0,59), 1,976 (1,28), 1,988 (1,45), 2,005 (1,58), 2,018 (0,99), 2,074 (0,98), 2,518 (4,95), 2,523 (3,46), 3,916 (0,51), 3,932 (0,97), 3,948 (1,00), 3,963 (0,57), 5,108 (1,49), 5,125 (1,44), 5,301 (16,00), 6,942 (2,14), 6,964 (2,28), 7,738 (3,92), 7,744 (2,52), 7,766 (1,60), 7,771 (1,31), 10,898 (4,59).

Ejemplo 137

5-[4-(propan-2-ilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



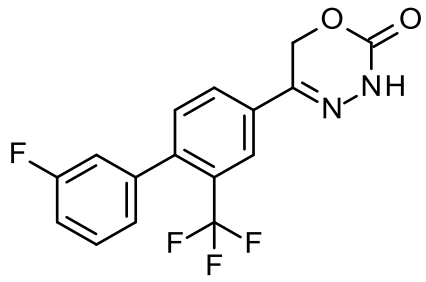
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (100 mg, 381 µmol, intermedio 66) en DMSO (1,0 ml) y se añadió propan-2-amina (46 µl, 550 µmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 35,0 mg (95% de pureza, 22 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): Rt = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,195 (15,78), 1,211 (16,00), 1,232 (0,44), 2,518 (2,46), 2,522 (1,54), 3,806 (0,43), 3,822 (0,66), 3,841 (0,67), 3,857 (0,44), 5,018 (1,03), 5,038 (1,00), 5,297 (12,01), 6,936 (1,55), 6,957 (1,64), 7,737 (3,71), 7,761 (1,17), 10,890 (3,44).

Ejemplo 138

5-[3'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



En un recipiente de reacción, 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (136 mg, 487 µmol, intermedio 64), 2-(3-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (162 mg, 731 µmol), carbonato de potasio (135 mg, 974 µmol) y diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (13,9 mg, 29,2 µmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (2,2 ml) y agua (370 µl). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (11,5 mg, 14,6 µmol). De nuevo, se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se agitó a 80 ºC durante 3 horas en un bloque térmico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 93,0 mg (95% de pureza, 54 % de rendimiento) del compuesto del título.

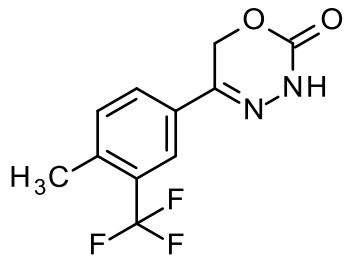
LC-MS (Método 2): Rt = 1,23 min; MS (ESIneg): m/z = 337 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,153 (0,76), 1,171 (1,52), 1,189 (0,73), 1,986 (2,93), 2,518 (1,50), 2,522 (0,92), 4,016 (0,63), 4,034 (0,63), 5,475 (16,00), 7,171 (1,74), 7,192 (2,71), 7,199 (1,44), 7,223 (1,29), 7,284 (0,68), 7,288 (0,65), 7,290 (0,67), 7,305 (1,39), 7,311 (1,34), 7,325 (0,83), 7,327 (0,83), 7,331 (0,80), 7,334 (0,73), 7,490 (1,02), 7,505 (1,32), 7,509 (1,45), 7,524 (1,55), 7,530 (1,08), 7,538 (2,61), 7,545 (1,03), 7,558 (2,72), 8,014 (1,67), 8,019 (1,78), 8,035 (1,49), 8,038 (1,66), 8,113 (3,37), 8,118 (3,19), 11,259 (4,93).

A menos que se indique lo contrario, los siguientes compuestos del Ejemplo 139 al Ejemplo 156 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 3 a partir del Intermedio 64 mediante reacción con el correspondiente ácido borónico o el correspondiente éster de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo que se adquirieron de fuentes comerciales.

Ejemplo 139

5-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

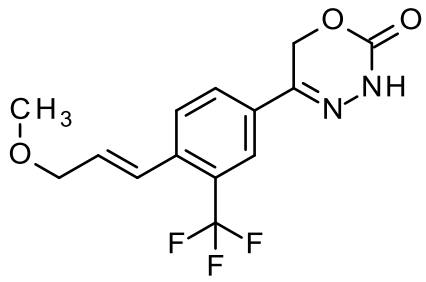


LC-MS (Método 2): R_t = 1,08 min; MS (ESIneg): m/z = 257 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (0,96), 2,474 (6,67), 2,478 (6,66), 2,518 (0,94), 2,522 (0,57), 5,403 (16,00), 7,538 (1,74), 7,558 (1,96), 7,859 (1,42), 7,863 (1,50), 7,883 (1,33), 7,953 (2,78), 11,155 (3,34).

Ejemplo 140

5-{4-[3-metoxiprop-1-en-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

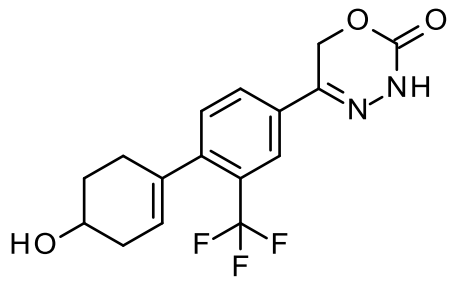


LC-MS (Método 2): R_t = 1,08 min; MS (ESIneg): m/z = 313 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,518 (1,27), 2,522 (0,83), 3,319 (16,00), 3,331 (13,80), 4,105 (1,72), 4,109 (1,86), 4,117 (1,86), 4,122 (1,83), 5,424 (7,79), 6,556 (0,61), 6,595 (0,81), 6,835 (0,54), 6,841 (0,55), 6,874 (0,42), 6,880 (0,42), 7,938 (4,05), 7,976 (1,82), 11,203 (2,37).

Ejemplo 141

(rac)-5-[4'-hidroxi-2-(trifluorometil)-2',3',4',5'-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

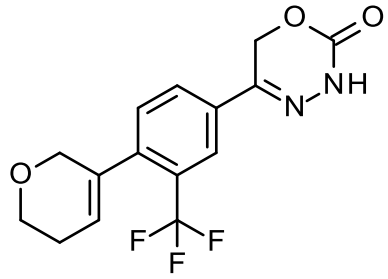


LC-MS (Método 2): R_t = 0,93 min; MS (ESIneg): m/z = 339 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,064 (1,48), 1,177 (0,71), 1,563 (0,63), 1,575 (0,49), 1,582 (0,52), 1,588 (0,73), 1,594 (0,86), 1,606 (0,49), 1,618 (0,79), 1,836 (0,79), 1,845 (0,83), 1,855 (0,66), 1,865 (0,64), 1,876 (0,64), 1,949 (0,50), 1,956 (0,57), 1,968 (0,55), 1,975 (0,55), 1,993 (0,63), 2,000 (0,66), 2,012 (0,68), 2,019 (0,62), 2,278 (2,23), 2,327 (0,73), 2,331 (0,71), 2,340 (0,87), 2,384 (0,68), 2,518 (0,85), 2,522 (0,55), 2,539 (0,51), 3,771 (0,43), 3,782 (0,68), 3,790 (0,85), 3,796 (0,78), 3,801 (0,82), 4,724 (4,22), 4,735 (3,92), 5,411 (16,00), 5,440 (1,74), 7,407 (2,63), 7,427 (2,78), 7,892 (1,82), 7,896 (1,93), 7,912 (1,60), 7,916 (1,79), 7,964 (3,75), 7,968 (3,41), 11,178 (5,86).

Ejemplo 142

5-[4-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

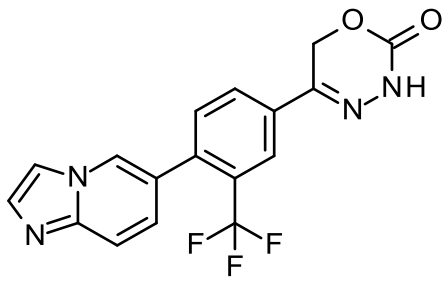


LC-MS (Método 2): R_t = 1,06 min; MS (ESIneg): m/z = 325 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (3,94), 2,204 (2,14), 2,214 (2,16), 2,518 (1,14), 2,523 (0,73), 3,753 (2,48), 3,767 (5,24), 3,780 (2,38), 4,151 (4,13), 4,156 (4,10), 5,421 (16,00), 5,763 (1,71), 7,497 (2,48), 7,518 (2,69), 7,922 (1,72), 7,925 (1,81), 7,942 (1,52), 7,946 (1,67), 8,009 (3,48), 8,013 (3,21), 11,206 (4,88).

Ejemplo 143

5-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

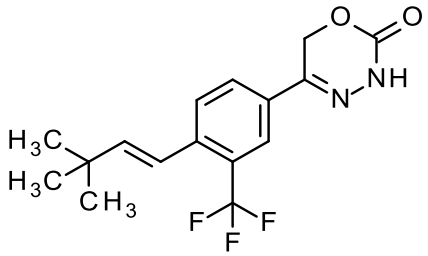


LC-MS (Método 2): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,518 (2,21), 2,522 (1,42), 5,491 (16,00), 7,180 (1,78), 7,204 (1,95), 7,630 (3,35), 7,649 (6,76), 7,652 (9,28), 7,675 (2,96), 8,005 (5,24), 8,048 (1,88), 8,052 (1,96), 8,068 (1,65), 8,071 (1,79), 8,147 (3,72), 8,150 (3,50), 8,630 (3,88), 11,276 (5,50).

Ejemplo 144

5-{4-[3,3-dimetilbut-1-en-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

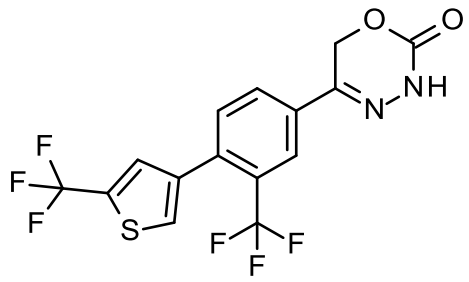


LC-MS (Método 1): R_t = 1,43 min; MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,112 (16,00), 2,074 (0,56), 5,420 (3,54), 6,553 (1,48), 7,877 (0,71), 7,922 (0,56), 7,943 (0,48), 7,950 (0,91), 11,187 (1,16).

Ejemplo 145

5-{3-(trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)tiofen-3-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

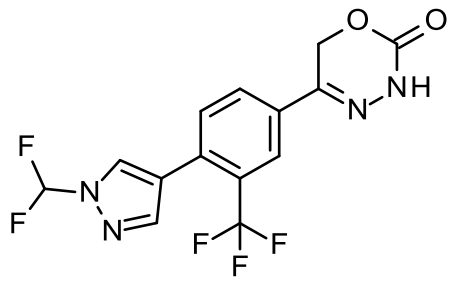


LC-MS (Método 2): R_t = 1,34 min; MS (ESIneg): m/z = 393 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (3,07), 2,518 (1,51), 2,523 (0,90), 5,472 (16,00), 7,640 (2,38), 7,660 (2,58), 7,801 (2,85), 8,016 (1,70), 8,020 (1,81), 8,029 (4,25), 8,033 (4,41), 8,040 (1,69), 8,118 (3,18), 8,122 (2,97), 11,268 (5,08).

Ejemplo 146

5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



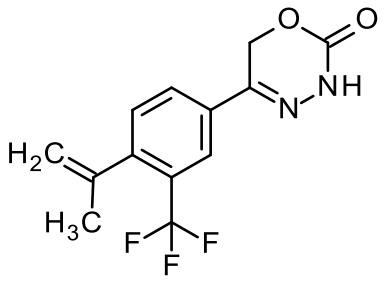
A 5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (900,0 mg, 3,2 mmol, intermedio 64), 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo (946 mg, 3,88 mmol, CAS 1206640-82-5), carbonato de potasio (892 mg, 6,5 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (92 mg, 194 µmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (5 ml) (atmósfera de nitrógeno) se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (76 mg, 97 µmol) y la mezcla se agitó 15 horas a 80 ºC. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones ácidas) para obtener 766 mg (99% de pureza, 65% de rendimiento) del compuesto deseado del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,25 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 5,46 (s, 2H)

Ejemplo 147

5-[4-(prop-1-en-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

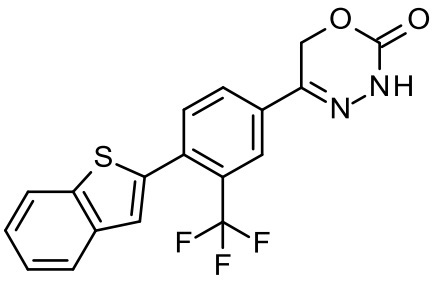


LC-MS (Método 2): R_t = 1,20 min; MS (ESIneg): m/z = 283 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,050 (11,86), 2,074 (0,50), 2,518 (1,27), 2,522 (0,78), 4,863 (3,04), 5,295 (2,22), 5,299 (3,26), 5,303 (2,18), 5,424 (16,00), 7,474 (2,45), 7,494 (2,62), 7,928 (1,66), 7,932 (1,81), 7,948 (1,47), 7,952 (1,69), 7,992 (3,47), 7,995 (3,05), 11,198 (4,16).

Ejemplo 148

5-[4-(1-benzotiofen-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

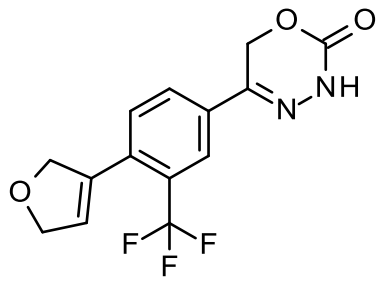


LC-MS (Método 1): R_t = 1,36 min; MS (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (0,57), 2,327 (0,51), 2,522 (1,96), 2,669 (0,51), 5,486 (16,00), 7,410 (0,44), 7,414 (0,74), 7,428 (2,23), 7,434 (2,91), 7,443 (4,69), 7,451 (3,14), 7,457 (2,43), 7,471 (0,80), 7,475 (0,47), 7,525 (5,46), 7,774 (2,77), 7,794 (3,15), 7,925 (2,05), 7,934 (1,26), 7,942 (1,75), 7,948 (1,82), 8,025 (1,93), 8,031 (1,79), 8,040 (1,11), 8,048 (3,61), 8,070 (1,77), 8,074 (1,90), 8,162 (3,87), 8,166 (3,76), 11,297 (5,22).

Ejemplo 149

5-[4-(2,5-dihidrofuran-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

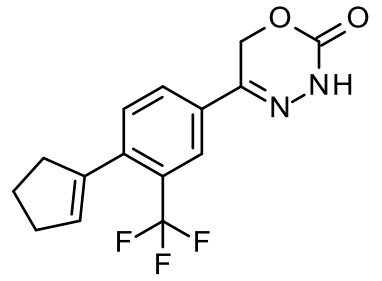


LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 313 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,327 (0,45), 2,518 (1,74), 2,523 (1,11), 2,669 (0,46), 4,746 (1,09), 4,757 (2,48), 4,760 (2,45), 4,764 (2,22), 4,770 (3,35), 4,792 (2,88), 4,805 (2,24), 4,815 (0,92), 5,433 (16,00), 5,437 (2,82), 6,102 (2,35), 7,597 (2,34), 7,617 (2,56), 7,949 (1,69), 7,953 (1,74), 7,969 (1,46), 7,973 (1,56), 8,054 (3,27), 8,057 (3,02), 11,230 (4,55).

Ejemplo 150

5-[4-(ciclopent-1-en-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

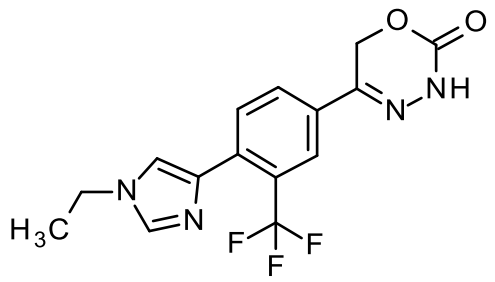


LC-MS (Método 1): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 311 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,940 (0,63), 1,959 (2,02), 1,978 (2,99), 1,996 (2,24), 2,015 (0,77), 2,074 (4,02), 2,470 (1,87), 2,477 (2,41), 2,518 (2,20), 2,522 (1,26), 2,615 (1,28), 2,620 (1,39), 2,634 (2,18), 2,639 (2,08), 2,652 (1,26), 2,658 (1,13), 2,664 (0,69), 2,668 (0,50), 5,420 (16,00), 5,781 (2,28), 7,497 (2,46), 7,517 (2,66), 7,906 (1,75), 7,909 (1,81), 7,926 (1,54), 7,930 (1,66), 7,997 (3,48), 8,000 (3,21), 11,191 (4,59).

Ejemplo 151

5-[4-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

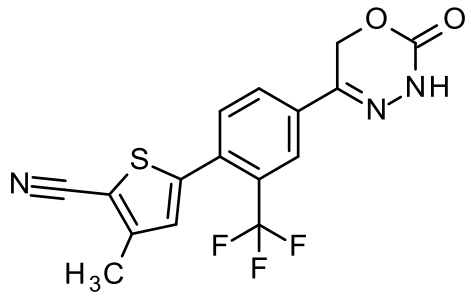


LC-MS (Método 2): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ [ppm]: 0,000 (6,19), 1,438 (6,42), 1,456 (13,18), 1,475 (6,58), 1,555 (2,58), 1,942 (0,65), 3,969 (1,94), 3,987 (5,59), 4,005 (5,47), 4,024 (1,78), 5,213 (16,00), 7,520 (4,84), 7,711 (1,85), 7,715 (1,93), 7,732 (2,06), 7,736 (2,12), 7,922 (3,82), 8,055 (3,05), 8,076 (2,69), 8,284 (1,68).

Ejemplo 152

3-metil-5-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]tiofeno-2-carbonitrilo

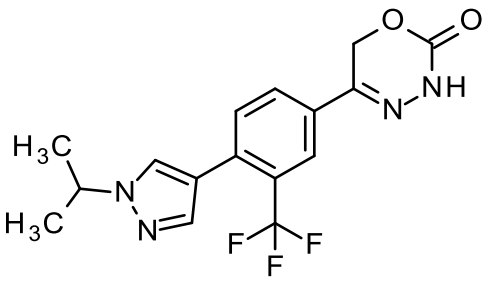


LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (1,81), 2,442 (16,00), 2,518 (1,66), 2,523 (1,09), 5,470 (11,67), 7,264 (3,83), 7,713 (1,86), 7,734 (2,07), 8,040 (1,30), 8,044 (1,35), 8,060 (1,11), 8,064 (1,21), 8,149 (2,53), 8,152 (2,40), 11,311 (3,61).

Ejemplo 153

5-{4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

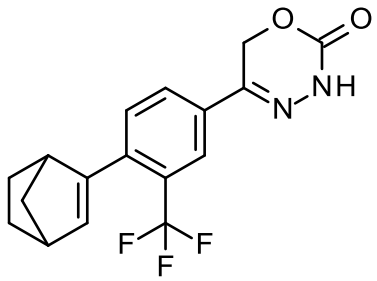


LC-MS (Método 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,442 (15,58), 1,459 (16,00), 2,074 (0,44), 2,326 (0,54), 2,331 (0,41), 2,522 (1,75), 2,668 (0,54), 2,673 (0,41), 4,551 (1,01), 4,568 (1,37), 4,584 (0,99), 5,444 (9,60), 7,644 (2,97), 7,653 (1,70), 7,674 (1,71), 7,947 (1,06), 7,951 (1,19), 7,968 (0,90), 7,972 (1,06), 8,033 (3,24), 8,059 (2,07), 8,063 (2,11), 11,200 (3,20).

Ejemplo 154

(rac)-5-[4-(biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

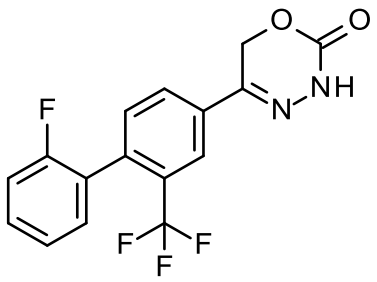


LC-MS (Método 2): R_t = 1,39 min; MS (ESIneg): m/z = 335 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,103 (1,01), 1,122 (0,42), 1,127 (0,42), 1,143 (1,33), 1,165 (1,23), 1,181 (1,16), 1,204 (1,33), 1,226 (0,57), 1,239 (1,91), 1,259 (2,01), 1,552 (1,41), 1,568 (1,00), 1,573 (1,23), 1,728 (0,77), 1,736 (1,30), 1,743 (0,97), 1,755 (1,97), 1,762 (1,94), 1,772 (0,88), 1,779 (1,17), 1,787 (0,72), 2,327 (0,40), 2,518 (1,66), 2,523 (0,99), 2,669 (0,42), 3,014 (1,99), 3,017 (1,99), 3,115 (2,26), 5,416 (16,00), 6,148 (2,52), 6,155 (2,43), 7,420 (2,58), 7,440 (2,74), 7,899 (1,83), 7,902 (1,88), 7,919 (1,62), 7,923 (1,72), 7,999 (3,61), 8,003 (3,32), 11,193 (4,98).

Ejemplo 155

5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

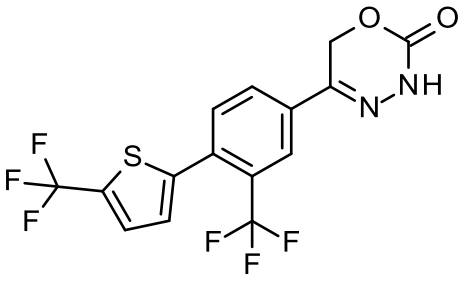


LC-MS (Método 2): R_t = 1,20 min; MS (ESIneg): m/z = 337 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (2,38), 2,518 (1,38), 2,523 (0,93), 5,482 (16,00), 7,279 (0,79), 7,282 (0,85), 7,298 (1,94), 7,301 (2,29), 7,306 (1,21), 7,318 (2,17), 7,326 (2,53), 7,329 (2,48), 7,344 (1,32), 7,350 (2,10), 7,362 (0,54), 7,367 (0,44), 7,490 (0,61), 7,495 (0,54), 7,504 (0,72), 7,508 (1,04), 7,511 (0,90), 7,516 (0,66), 7,521 (0,73), 7,527 (0,82), 7,528 (1,00), 7,534 (0,55), 7,546 (2,33), 7,566 (2,26), 8,026 (1,43), 8,030 (1,52), 8,047 (1,29), 8,050 (1,41), 8,128 (2,88), 8,132 (2,71), 11,261 (0,84).

Ejemplo 156

5-{3-(trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

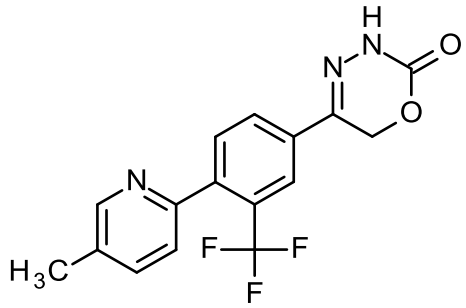


LC-MS (Método 1): R_t = 1,36 min; MS (ESIneg): m/z = 393 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,518 (2,71), 2,523 (1,80), 5,476 (16,00), 5,758 (0,90), 7,308 (1,89), 7,316 (1,94), 7,757 (2,58), 7,777 (3,04), 7,785 (2,32), 7,788 (2,37), 7,792 (1,65), 7,795 (2,22), 7,797 (2,14), 8,041 (1,87), 8,045 (1,91), 8,062 (1,57), 8,066 (1,68), 8,159 (3,53), 8,162 (3,35), 11,307 (4,85).

Ejemplo 157

5-[4-(5-metilpiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

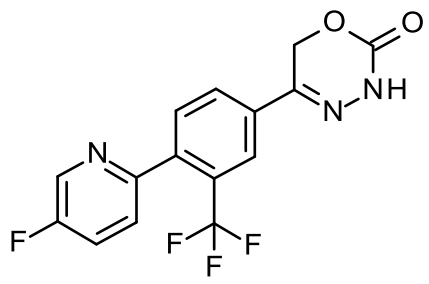


A una solución de 5-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-3H-1,3,4-oxadiazin-2(6H)-ona (100 mg, 0,3 mmol, intermedio 78), en 3 ml de N,N-dimetilformamida se añadió ácido 5-metilpiridin-2-ilborónico (85 mg, 0,6 mmol), carbonato de cesio (303 mg, 0,9 mmol), acetato de paladio(II) (7 mg, 0,03 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (34 mg, 0,03 mmol), y cloruro de cobre (I) (31 mg, 0,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de agua, y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Xbridge prep. C18 5 µm 19*150 mm; fase móvil A: agua (TFA al 0,1%), fase móvil B: ACN; flujo: 20 ml/min; gradiente: 25% B a 52% B en 8 min; 254 y 220 nm; tiempo de retención: 7,23 min). El disolvente se eliminó por liofilización para proporcionar 11 mg (11%) del compuesto del título como un sólido blanco. MS(ESIpos): m/z = 336 (M+H)+.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,26 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,38 (s, 3H)

Ejemplo 158

5-[4-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

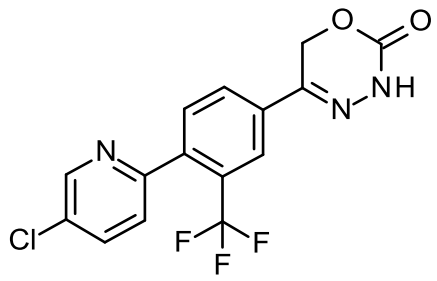


El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 157 a partir del Intermedio 78.

MS(ESIpos): m/z = 340 $(M+H)^+$.

Ejemplo 159

5-[4-(5-cloropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

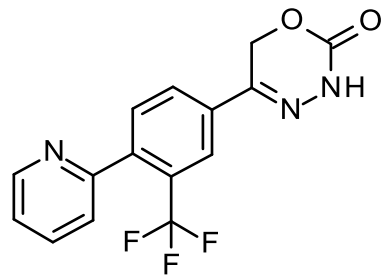


El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 157 a partir del Intermedio 78.

MS(ESIpos): m/z = 356 $(M+H)^+$.

Ejemplo 160

5-[4-(piridin-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

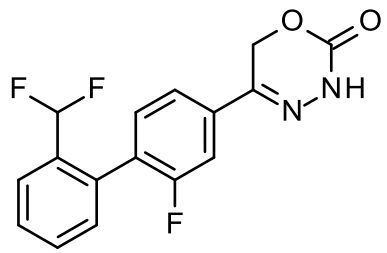


El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 157 a partir del Intermedio 78.

MS(ESIpos): m/z = 322 $(M+H)^+$.

Ejemplo 161

5-[2'-(difluorometil)-2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



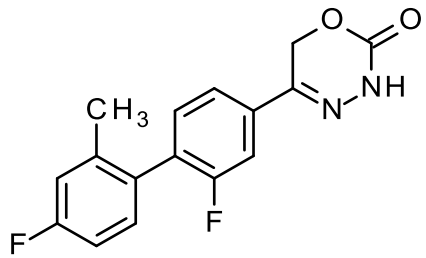
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 65.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,327 (0,56), 2,332 (0,41), 2,518 (3,66), 2,522 (2,23), 2,539 (0,72), 2,673 (0,42), 5,420 (16,00), 6,640 (1,33), 6,776 (2,59), 6,913 (1,22), 7,395 (1,43), 7,411 (1,68), 7,435 (1,39), 7,456 (2,95), 7,475 (1,80), 7,613 (0,51), 7,628 (1,57), 7,631 (1,66), 7,644 (3,75), 7,647 (4,44), 7,651 (7,09), 7,656 (3,06), 7,668 (2,39), 7,672 (2,33), 7,680 (2,78), 7,684 (1,97), 7,749 (1,67), 7,754 (1,82), 7,770 (1,35), 11,225 (4,66).

Ejemplo 162

5-(2,4'-difluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



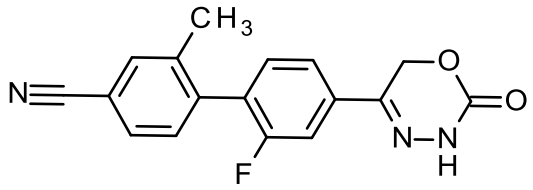
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 65.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,145 (11,95), 2,327 (0,69), 2,331 (0,49), 2,518 (2,83), 2,523 (1,78), 2,669 (0,70), 2,673 (0,51), 5,409 (16,00), 7,103 (0,60), 7,110 (0,70), 7,125 (1,41), 7,131 (1,66), 7,146 (1,37), 7,153 (0,94), 7,164 (0,43), 7,167 (0,41), 7,207 (1,43), 7,214 (1,29), 7,232 (1,48), 7,239 (1,33), 7,247 (1,80), 7,262 (1,88), 7,269 (1,46), 7,284 (1,30), 7,372 (0,66), 7,376 (0,51), 7,390 (0,52), 7,393 (0,64), 7,397 (1,36), 7,417 (2,96), 7,436 (1,60), 7,464 (0,83), 7,484 (0,55), 7,627 (4,67), 7,630 (2,19), 7,650 (4,12), 8,095 (0,52), 8,115 (0,49), 11,198 (4,49).

Ejemplo 163

2'-fluoro-2-metil-4'-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo



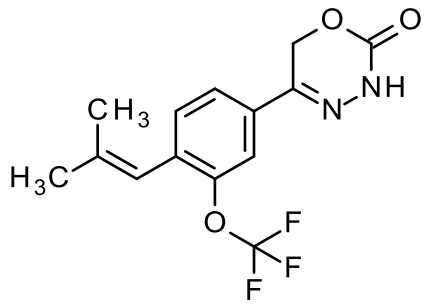
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 65.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 310 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,186 (14,22), 2,326 (0,41), 2,522 (1,38), 2,669 (0,42), 5,416 (16,00), 7,440 (3,40), 7,447 (1,50), 7,460 (3,99), 7,467 (3,36), 7,487 (1,93), 7,665 (6,13), 7,684 (2,12), 7,687 (2,88), 7,691 (2,86), 7,759 (2,10), 7,762 (2,17), 7,779 (1,83), 7,782 (1,94), 7,866 (3,86), 11,224 (5,70).

Ejemplo 164

5-[4-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(trifluorometoxi)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



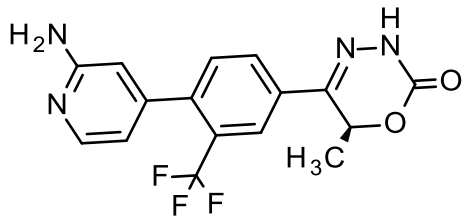
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 73.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m/z = 315 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,765 (12,45), 1,767 (12,30), 1,922 (10,62), 1,925 (10,53), 2,075 (0,51), 2,518 (1,75), 2,523 (1,16), 5,385 (16,00), 6,238 (2,53), 7,463 (2,46), 7,484 (3,00), 7,669 (5,19), 7,674 (3,38), 7,677 (2,32), 7,686 (2,32), 7,690 (1,32), 11,160 (4,38).

Ejemplo 165

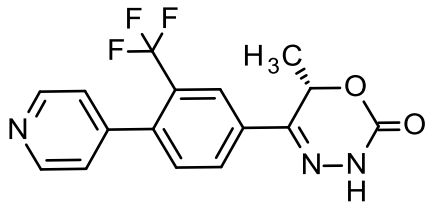
(6S)-5-[4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



(6S)-5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (97%, 200 mg, 0,66 mmol, intermedio 74), éster de pinacol de ácido 2-aminopiridina-4-borónico (219 mg, 0,66 mmol) ,2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo [XPhos] (19 mg, 39,78 µmol) y K_2CO_3 (0,88 ml, 1,33 mmol)se agitaron en 1,4-dioxano (2,65 ml). La mezcla se desgasificó por completo con nitrógeno durante 5 minutos. Luego se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), precatalizador de cloruro de X-Phos aminobifenil paladio [XPhos-Pd-G2] (31 mg, 19,89 µmol) y la mezcla resultante se calentó en un tubo sellado a 80 ºC durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se diluyo con EtOAc (10 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (10 ml), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (10 g de KP-Sil, eluyendo con heptano-EtOAc, 1:0 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título (146,3 mg, 61%, 97% de pureza) como un sólido beige.
LCMS (Método 4, 7 min) Rt= 1,33 min, MS (ESIPos): m/z = 351,1 (M+H)+
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11,32 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,10 (s, 2H), 6,00-5,86 (m, 1H), 1,46 (d, 3H)

Ejemplo 166

(6S)-6-metil-5-[4-(piridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

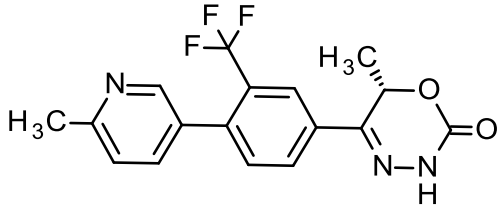


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

Ejemplo 167

(6S)-6-metil-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

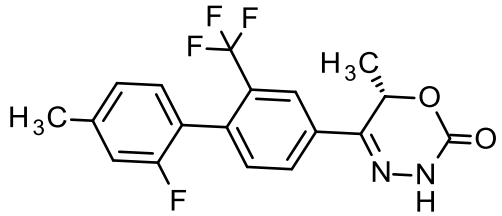


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

Ejemplo 168

(6S)-5-[2'-fluoro-4'-metil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

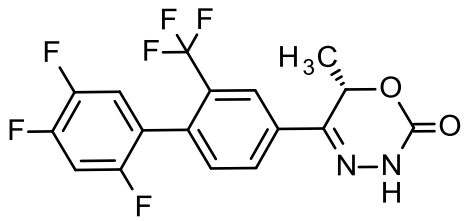


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 367 $[M+H]^+$

Ejemplo 169

(6S)-6-metil-5-[2',4',5'-trifluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

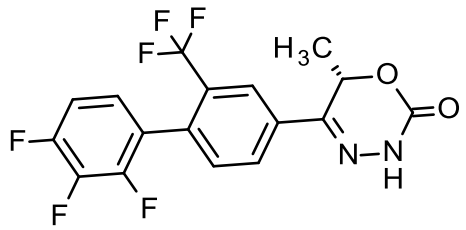


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

Ejemplo 170

(6S)-6-metil-5-[2',3',4'-trifluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

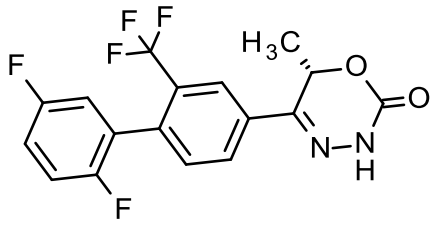


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

Ejemplo 171

(6S)-5-[2',5'-difluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

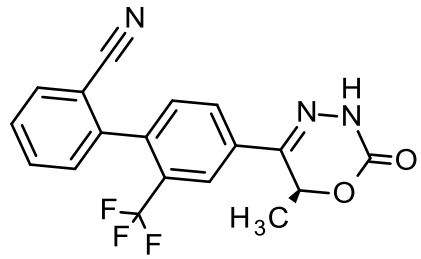


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Ejemplo 172

4'-[(6S)-6-metil-2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il]-2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenilo]-2-carbonitrilo

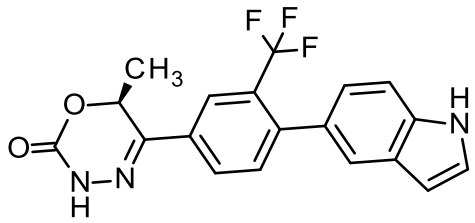


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

Ejemplo 173

(6S)-5-[4-(1H-indol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

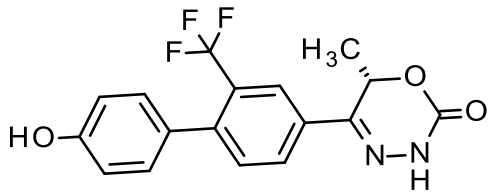


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

Ejemplo 174

(6S)-5-[4'-hidroxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazina-2-ona

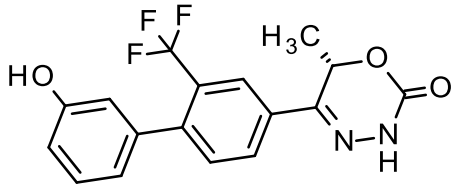


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 351 $[M+H]^+$

Ejemplo 175

(6S)-5-[3'-hidroxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazina-2-ona

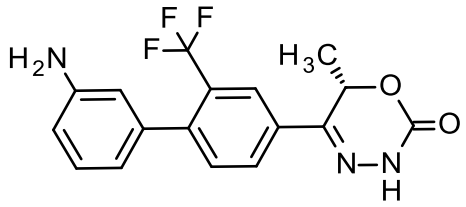


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 351 $[M+H]^+$

Ejemplo 176

(6S)-5-[3'-amino-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazina-2-ona

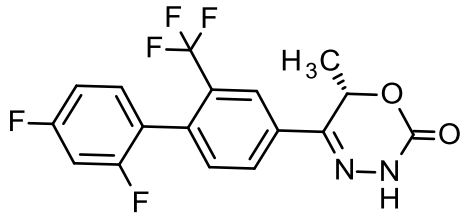


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

Ejemplo 177

(6S)-5-[2',4'-difluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

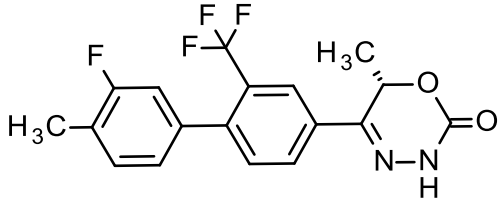


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Ejemplo 178

(6S)-5-[3'-fluoro-4'-metil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

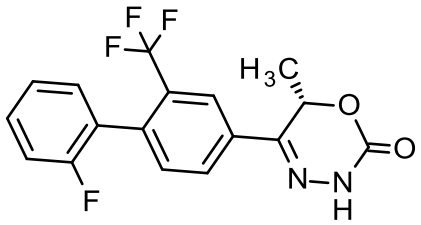


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m/z = 367 $[M+H]^+$

Ejemplo 179

(6S)-5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazina-2-ona

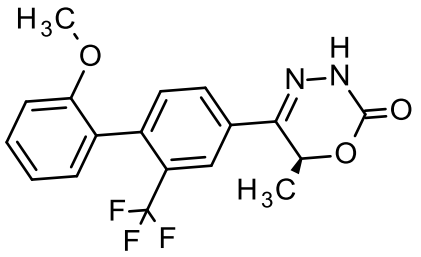


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

Ejemplo 180

(6S)-5-[2'-metoxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazina-2-ona

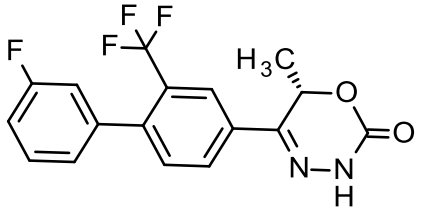


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 365 $[M+H]^+$

Ejemplo 181

(6S)-5-[3'-fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazina-2-ona

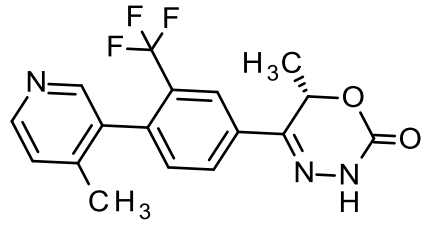


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

Ejemplo 182

(6S)-6-metil-5-[4-(4-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

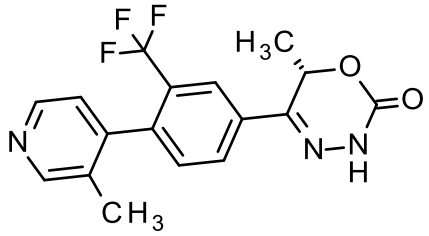


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

Ejemplo 183

(6S)-6-metil-5-[4-(3-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

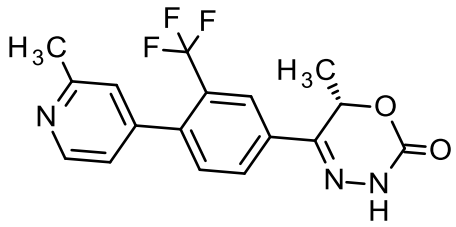


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

Ejemplo 184

(6S)-6-metil-5-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

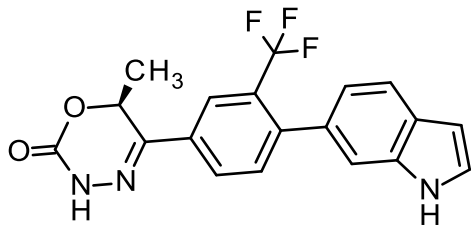


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

Ejemplo 185

(6S)-5-[4-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

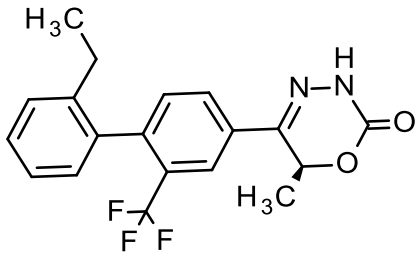


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

Ejemplo 186

(6S)-5-[2'-etil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazina-2-ona

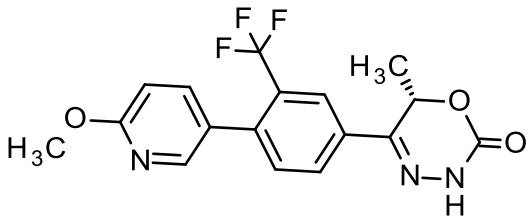


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m/z = 363 $[M+H]^+$

Ejemplo 187

(6S)-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

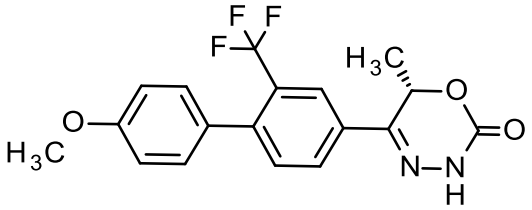


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

Ejemplo 188

(6S)-5-[4'-metoxi-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazina-2-ona

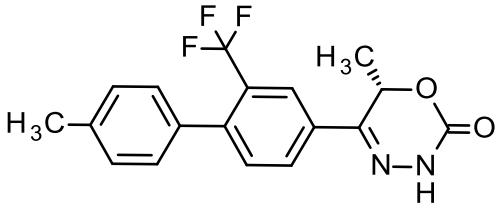


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 365 $[M+H]^+$

Ejemplo 189

(6S)-6-metil-5-[4'-metil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazina-2-ona

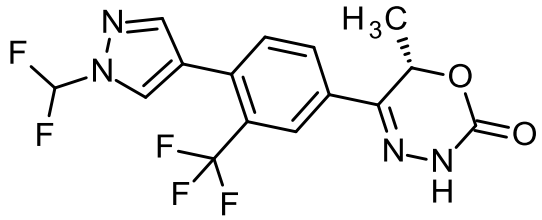


El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos): m/z = 349 $[M+H]^+$

Ejemplo 190

(6S)-5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 74.

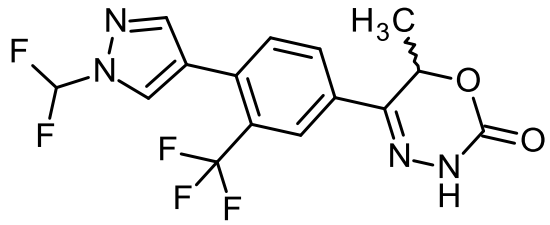
LCMS (Método 3, 2 min) 100% @ Rt = 1,10 mins, MS (ESIPos): m/z = 374,90 $(M+H)^+$

LCMS (Método 3, 7 min) 100% @ Rt = 3,83 mins, MS (ESIPos): m/z = 374,85 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (250 MHz, cloroformo-d) δ = 1,68 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,62 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,02 - 7,52 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,90 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo 191

(rac)-5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-(trifluorometil)-fenil}-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



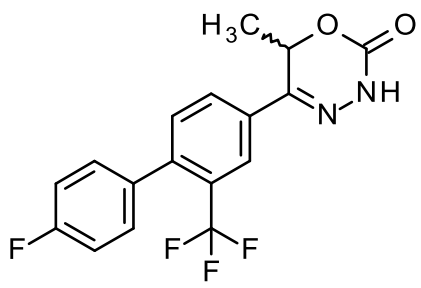
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 68.

LCMS (Método 3, 7 min) 100% @ Rt = 2,97 mins, MS (ESIPos): m/z = 375,1 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 1,45 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 5,93 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 - 8,01 (m, 2H), 8,04 (dd, J = 1,7, 8,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 11,30 (br, s, 1H).

Ejemplo 192

(rac)-5-[4'-fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazina-2-ona



El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 68.

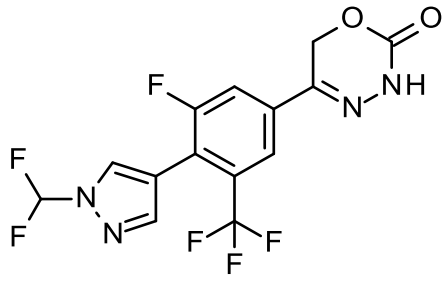
LCMS (Método 4, 7 min) Rt= 3,62 min, MS (ESIPos): m/z = 353,1 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 1,44 - 1,50 (m, 3H), 5,94 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,37 - 7,41 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,4, 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 11,30 (s, 1H).

Condiciones de análisis quirales: columna: celulosa-3 25 cm, fase móvil: 25% de etanol: 75% de CO_2, flujo: 4 ml/min, UV a 280 nm, tiempo de ejecución: 5 min, ion Neg MS

Ejemplo 193

5-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



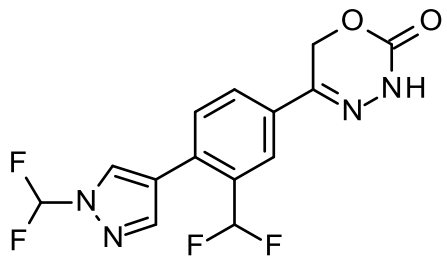
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 69.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 379 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,518 (2,77), 2,523 (2,01), 5,458 (16,00), 7,764 (1,60), 7,911 (3,39), 7,950 (4,30), 7,965 (1,44), 7,969 (1,74), 7,991 (7,30), 8,059 (1,39), 8,506 (5,10), 11,345 (4,91).

Ejemplo 195

5-{3-(difluorometil)-4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



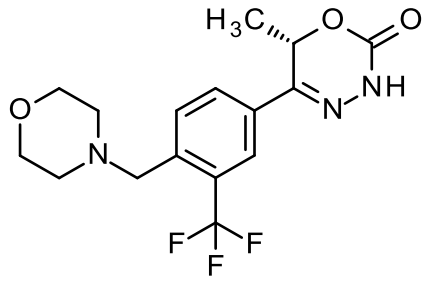
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 77.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,323 (0,47), 2,327 (0,66), 2,522 (5,80), 2,665 (0,49), 2,669 (0,67), 5,442 (16,00), 7,007 (1,44), 7,143 (3,09), 7,279 (1,29), 7,677 (2,23), 7,697 (2,73), 7,755 (1,76), 7,897 (2,13), 7,901 (4,21), 7,916 (1,69), 8,049 (4,88), 8,085 (6,78), 8,505 (6,67), 11,194 (4,98).

Ejemplo 196

(6S)-6-metil-5-{4-[(morfolin-4-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



Una mezcla bifásica de (6S)-5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (200 mg, 0,68 mmol, intermedio 74), (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (212 mg, 1,03 mmol), acetato de potasio (201 mg, 2,05 mmol), acetato de paladio (II) (20,2 mg, 0,03 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo // RuPhos (31,9 mg, 0,07 mmol) en tolueno/agua (12:1 v:v; 3,4 ml) se desgasificó a través de un balón lleno de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La capa orgánica se aisló, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El material residual se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano-EtOAc, 1:0 a 0:1), con las fracciones deseadas combinadas

y concentradas al vacío. La goma resultante se disolvió en éter dietílico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado (135 mg, 53%) como un sólido amarillo.

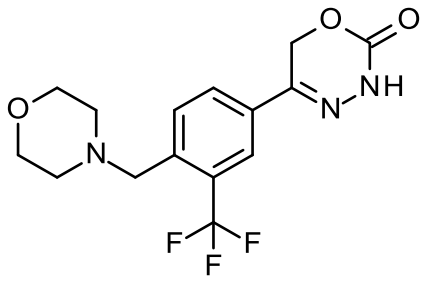
LCMS (Método 3, 2 min) 100% @ Rt = 0,79 min, MS (ESIpos): m/z = 358,05 $(M+H)^+$.

LCMS (Método 3, 7 min) 96% @ Rt = 2,41 min, MS (ESIpos): m/z = 358,05 $(M+H)^+$.

RMN de ^{1}H (500 MHz, Cloroformo-d) δ = 1,66 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,49 - 2,54 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,73 - 3,79 (m, 4H), 5,58 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,87 - 7,99 (m, 2H), 8,18 (s, 1H); el material obtenido de este modo contenía 2,5% de Et_2O (por integración de señales de RMN)

Ejemplo 197

5-{4-[(morfolin-4-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



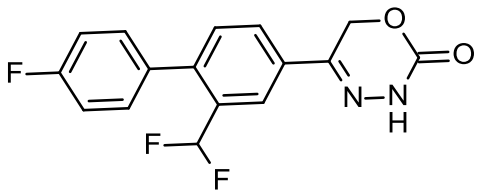
El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 196 a partir del Intermedio 64.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,62 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,388 (4,77), 2,399 (3,58), 2,518 (1,63), 2,523 (1,06), 3,581 (4,43), 3,592 (6,01), 3,604 (4,27), 3,640 (5,70), 5,416 (16,00), 7,858 (1,56), 7,879 (2,28), 7,959 (2,28), 7,977 (6,36), 11,182 (4,83).

Ejemplo 198

5-[2-(difluorometil)-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



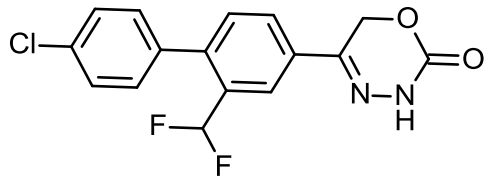
A una solución de 5-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-3H-1,3,4-oxadiazin-2(6H)-ona (100 mg, 0,3 mmol, intermedio 77) en dioxano/agua (5 ml, v:v= 5:1) se añadió cloruro de 1,1'-

bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (26 mg (0,03 mmol), carbonato de sodio sólido (100 mg, 1,0 mmol) y ácido 4-fluorofenilborónico (91 mg, 0,6 mmol), y la mezcla se agitó a 100 ºC durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para proporcionar 40 mg del compuesto del título todavía impuro, que luego se volvió a purificar mediante HPLC Prep. [Columna: XBridge C18 19*150; Fase móvil A: agua/10 mmol/l de NH_4HCO_3, fase móvil B: ACN, flujo: 20 ml/min; Gradiente: 35% B a 60% B en 8 min] para proporcionar 10,8 mg (10% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESIpos): m/z = 319 $(M-H)^+$.

Ejemplo 199

5-[4'-cloro-2-(difluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

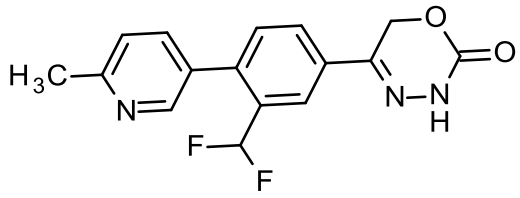


El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 198 a partir del Intermedio 77.

MS(ESIpos): m/z = 335 $(M-H)^+$.

Ejemplo 200

5-[3-(difluorometil)-4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

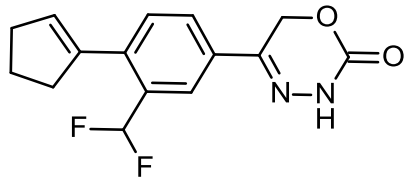


El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 198 a partir del Intermedio 77.

MS(ESIpos): m/z = 318 $(M+H)^+$.

Ejemplo 201

5-[4-(ciclopent-1-en-1-il)-3-(difluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

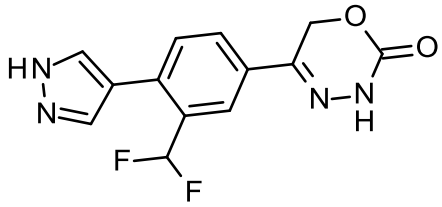


El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 198 a partir del Intermedio 77.

MS(ESIpos): m/z = 291(M-H)$^+$.

Ejemplo 202

5-[3-(difluorometil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

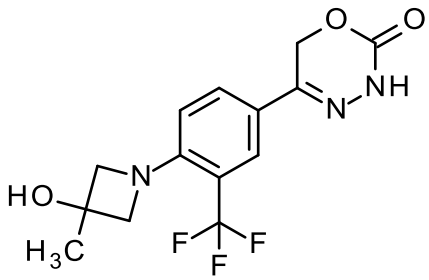


El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 198 a partir del Intermedio 77.

MS(ESIpos): m/z = 293 (M+H)$^+$.

Ejemplo 203

5-[4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (160 mg, 610 µmol, intermedio 66) en DMSO (2,0 ml), y se añadió cloruro de hidrógeno de 3-

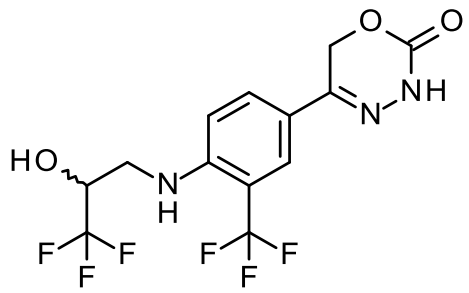
metilazetidin-3-ol (113 mg, 915 µmol) y carbonato de potasio (253 mg, 1,83 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 69,0 mg (95% de pureza, 33 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,439 (16,00), 2,074 (0,54), 2,323 (0,62), 2,326 (0,83), 2,331 (0,62), 2,665 (0,62), 2,669 (0,81), 2,673 (0,62), 3,892 (2,29), 3,912 (4,58), 3,946 (5,07), 3,967 (2,44), 5,311 (14,85), 5,639 (4,09), 6,619 (2,76), 6,642 (2,83), 7,736 (1,79), 7,742 (2,15), 7,764 (2,33), 7,778 (4,22), 7,782 (3,22), 10,918 (5,44).

Ejemplo 204

(rac)-5-[4-{[3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



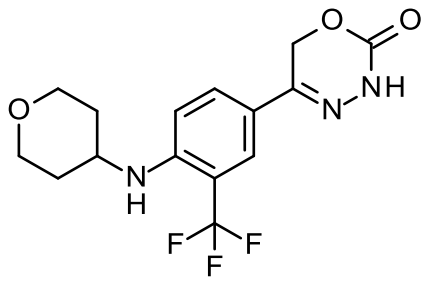
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 203 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (1,23), 2,522 (0,95), 3,366 (0,46), 3,380 (0,59), 3,385 (0,60), 3,400 (1,07), 3,419 (0,85), 3,434 (0,64), 3,547 (0,67), 3,559 (0,99), 3,572 (0,78), 3,581 (0,58), 3,593 (0,68), 3,607 (0,47), 4,233 (0,69), 4,244 (0,79), 4,251 (0,77), 4,261 (0,70), 5,309 (16,00), 5,838 (0,83), 5,852 (1,62), 5,867 (0,82), 6,615 (3,02), 6,632 (3,00), 6,975 (2,08), 6,997 (2,16), 7,759 (7,02), 7,780 (1,72), 10,911 (5,36).

Ejemplo 205

5-{4-[(oxan-4-il)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



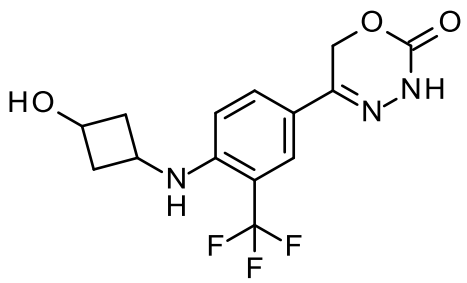
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (291 mg, 1,11 mmol, intermedio 66) en DMSO (2,0 ml) y se añadió oxan-4-amina (225 mg, 2,22 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 100 ºC. Se añadió otra porción de oxan-4-amina (113 mg, 1,11 mmol) y se agitó durante la noche a 100 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 139 mg (95% de pureza, 35% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,535 (0,43), 1,546 (0,50), 1,567 (1,09), 1,575 (1,16), 1,594 (1,29), 1,606 (1,17), 1,624 (0,65), 1,634 (0,56), 1,818 (1,67), 1,824 (1,69), 1,850 (1,33), 1,855 (1,31), 2,518 (1,10), 2,522 (0,69), 3,401 (1,24), 3,406 (1,50), 3,430 (2,82), 3,434 (2,82), 3,459 (1,61), 3,463 (1,33), 3,731 (0,61), 3,741 (0,56), 3,750 (0,60), 3,845 (1,68), 3,865 (1,26), 3,871 (1,50), 5,162 (1,41), 5,183 (1,37), 5,302 (16,00), 7,039 (1,85), 7,064 (1,98), 7,736 (4,97), 7,741 (2,83), 7,752 (1,74), 10,898 (5,13).

Ejemplo 206

(cis/trans)-5-[4-{[3-hidroxiciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (130 mg, 496 µmol, intermedio 66) en DMSO (1,0 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (260 µl, 1,5 mmol) y cloruro de hidrógeno de (cis/trans)-3-aminociclobutan-1-ol (135 mg, 1,09 mmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante la noche y luego 2 días más a 100 ºC. La

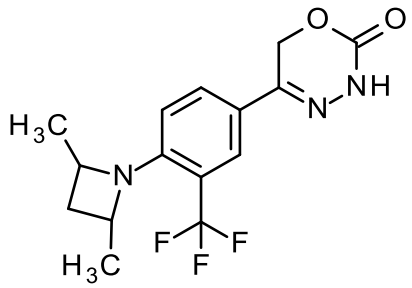
mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 70,0 mg (95% de pureza, 41% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,805 (0,77), 1,812 (0,59), 1,825 (1,72), 1,833 (1,60), 1,846 (1,64), 1,853 (1,84), 1,867 (0,64), 1,874 (0,83), 2,254 (0,49), 2,518 (3,34), 2,523 (2,22), 2,539 (0,94), 2,696 (0,74), 2,703 (0,76), 2,713 (1,64), 2,720 (1,60), 2,725 (1,29), 2,730 (1,35), 2,735 (1,63), 2,742 (1,61), 2,752 (0,76), 2,759 (0,77), 3,449 (0,46), 3,468 (0,85), 3,484 (0,83), 3,501 (0,44), 3,855 (0,59), 3,873 (1,13), 3,890 (1,13), 3,907 (0,56), 5,095 (2,90), 5,103 (0,87), 5,111 (2,78), 5,271 (0,50), 5,296 (16,00), 5,621 (1,65), 5,636 (1,87), 6,759 (1,96), 6,782 (2,04), 7,726 (1,87), 7,742 (5,61), 10,897 (4,98).

Ejemplo 207

(rac)-5-{4-[2,4-dimetilazetidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 572 µmol, intermedio 66) en DMSO (1,0 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno de (rac)-2,4-dimetilazetidina (153 mg, 1,26 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 34,0 mg (95% de pureza, 17 % de rendimiento) del compuesto del título.

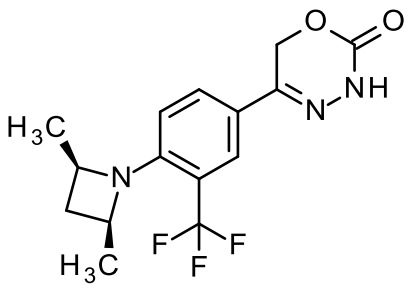
LC-MS (Método 1): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,180 (15,90), 1,196 (16,00), 1,331 (8,34), 1,346 (8,44), 1,371 (0,78), 1,452 (0,51), 1,467 (0,99), 1,478 (0,71), 1,482 (0,68), 1,493 (0,99), 1,508 (0,54), 1,905 (0,71), 2,037 (1,87), 2,327 (1,97), 2,331 (1,43), 2,518 (8,14), 2,523 (5,45), 2,665 (1,57), 2,669 (2,14), 2,674 (2,21), 2,696 (0,68), 2,701 (0,95), 2,722 (0,48), 4,106 (0,58), 4,122 (0,99), 4,140 (0,99), 4,156 (0,61), 4,457 (2,35), 4,471 (2,31), 5,289 (1,19), 5,326 (14,33), 5,332 (13,92), 5,339 (9,02), 5,370 (1,06), 6,897 (4,09), 6,919 (4,26),

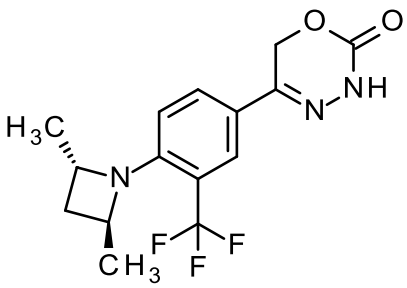
7,196 (1,19), 7,220 (1,23), 7,768 (2,76), 7,773 (3,06), 7,790 (2,45), 7,795 (3,00), 7,822 (3,03), 7,828 (7,76), 7,834 (5,79), 8,026 (0,68), 8,031 (0,61), 10,970 (8,10), 10,997 (2,55).

Ejemplo 208

(cis o trans)-5-{4-[2,4-dimetilazetidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



o



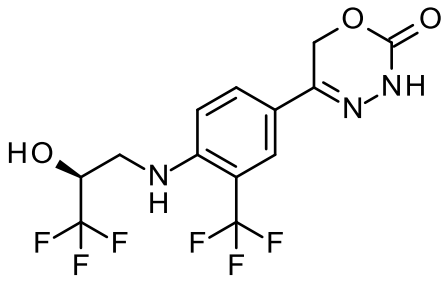
Subproducto del ejemplo 207, estereoisómero individual: 32,0 mg (95% de pureza, 16% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,180 (0,55), 1,196 (0,50), 1,330 (16,00), 1,346 (15,95), 1,452 (0,85), 1,467 (1,64), 1,478 (1,09), 1,482 (1,09), 1,493 (1,66), 1,508 (0,84), 2,323 (0,53), 2,326 (0,68), 2,331 (0,50), 2,522 (2,13), 2,653 (0,82), 2,674 (2,18), 2,679 (1,27), 2,696 (1,18), 2,700 (1,66), 2,721 (0,76), 4,105 (1,18), 4,122 (2,02), 4,140 (1,94), 4,156 (1,10), 5,339 (15,37), 7,196 (2,28), 7,219 (2,38), 7,821 (4,79), 7,827 (3,48), 7,836 (2,35), 10,997 (4,38).

Ejemplo 209

5-[4-{[3,3,3-trifluoro-(2S)-hidroxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (530 mg, 1,86 mmol, intermedio 66) en DMSO (9 ml), y se añadió clorhidrato de (2S)-3-amino-

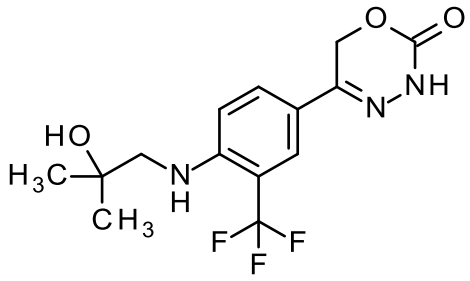
1,1,1-trifluoropropan-2-ol (1:1) (1,4 g, 7,8 mmol), seguido de carbonato de calcio (0,8 g, 7,7 mmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (Básica, gradiente: 0,00-0,50 min 17% B (40->70 ml/min), 0,51-5,50 min 33-34% B (70 ml/min)) para proporcionar 237 mg (99% de pureza, 16% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,85 (br t, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,25 (br d, 1H), 3,58 (dt, 1H), 3,44-3,36 (m, 1H)

Ejemplo 210

5-{4-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



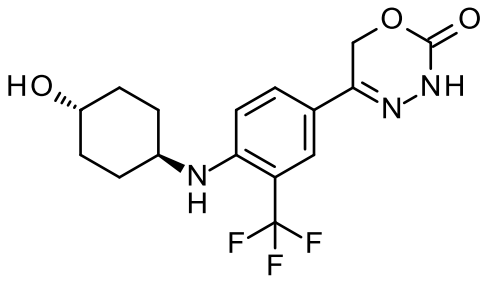
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (3,2 g, 12,3 mmol, intermedio 66) en DMSO (22 ml), y se añadió 1-amino-2-metilpropan-2-ol (2,2 g, 24,6 mmol), seguido de carbonato de calcio (1,23 g, 12,3 mmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 5 días. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones ácidas) para obtener 3,1 g (99% de pureza, 76 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,89 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,40-5,34 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,82 (s, 1H), 3,12 (d, 2H), 1,23-1,14 (m, 6H)

Ejemplo 211

(trans)-5-[4-{[4-hidroxiciclohexil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



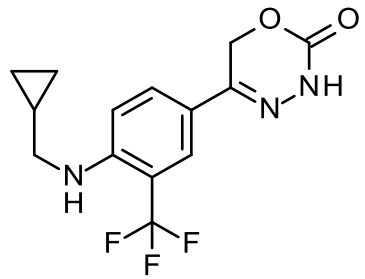
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (320 mg, 97% de pureza, 1,18 mmol, intermedio 66) en DMSO (3,0 ml) y se añadió (trans)-4-aminociclohexan-1-ol (273 mg, 2,37 mmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 234 mg (97 % de pureza, 54 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,93 min; MS (ESIneg): m/z = 356 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,290 (1,19), 1,297 (1,06), 1,322 (2,77), 1,352 (2,73), 1,378 (1,12), 1,384 (1,27), 1,416 (0,42), 1,802 (1,57), 1,828 (1,98), 1,880 (2,09), 1,906 (1,44), 2,073 (0,98), 2,518 (1,45), 2,522 (0,91), 3,409 (0,73), 3,420 (1,09), 3,431 (1,29), 3,442 (1,17), 3,456 (1,01), 3,465 (0,85), 4,590 (3,68), 4,601 (3,59), 4,946 (1,58), 4,966 (1,54), 5,294 (16,00), 6,968 (2,28), 6,991 (2,43), 7,717 (4,14), 7,726 (2,26), 7,749 (1,67), 10,889 (6,00).

Ejemplo 212

5-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



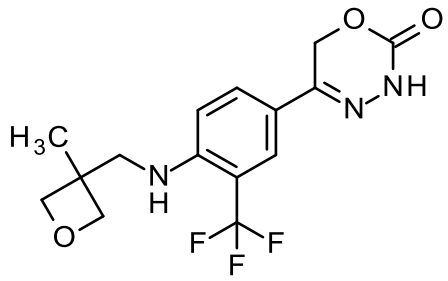
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 572 µmol, intermedio 66) en DMSO (1,0 ml) y se añadió 1-ciclopropilmetanamina (110 µl, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 102 mg (95% de pureza, 54 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 314 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,233 (0,90), 0,245 (3,25), 0,248 (2,94), 0,257 (3,23), 0,260 (3,07), 0,271 (1,18), 0,422 (1,20), 0,432 (2,85), 0,436 (3,03), 0,442 (1,50), 0,447 (1,41), 0,452 (3,06), 0,457 (2,84), 0,467 (0,95), 1,084 (0,61), 1,088 (0,61), 1,092 (0,62), 1,096 (0,52), 1,104 (1,00), 1,112 (0,51), 1,116 (0,58), 1,121 (0,58), 1,124 (0,54), 2,518 (2,09), 2,523 (1,38), 3,118 (2,18), 3,133 (3,59), 3,149 (2,08), 5,295 (16,00), 5,888 (0,75), 5,902 (1,47), 5,916 (0,72), 6,936 (2,04), 6,958 (2,15), 7,729 (5,36), 7,752 (1,52), 7,757 (1,12), 10,879 (4,64).

Ejemplo 213

5-[4-{[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



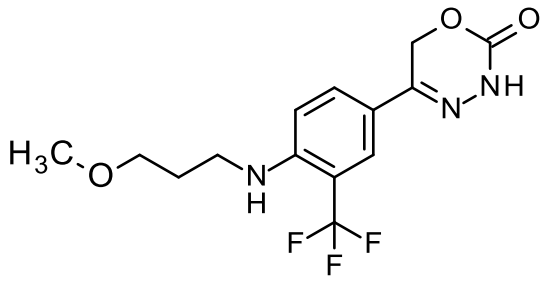
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (120 mg, 458 µmol, intermedio 66) en DMSO (800 µl) y se añadió 1-(3-metiloxetan-3-il)metanamina (92,6 mg, 915 µmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 93,0 mg (95% de pureza, 56 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,275 (16,00), 2,518 (1,01), 2,523 (0,62), 3,417 (3,57), 3,432 (3,59), 4,196 (6,36), 4,211 (6,95), 4,449 (5,85), 4,464 (5,27), 5,302 (13,69), 5,943 (0,63), 5,957 (1,27), 5,972 (0,63), 6,991 (1,48), 7,013 (1,59), 7,725 (1,51), 7,744 (5,58), 10,890 (4,43).

Ejemplo 214

5-{4-[(3-metoxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



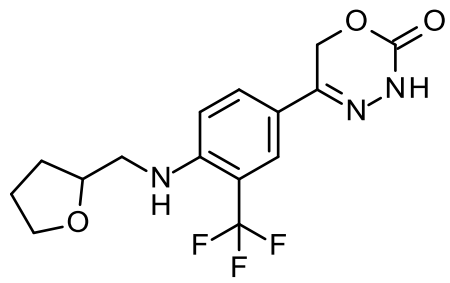
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (260 mg, 992 µmol, intermedio 66) en DMSO (2,0 ml) y se añadió 3-metoxipropan-1-amina (200 µl, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 64 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 267 mg (99 % de pureza, 80 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,786 (0,98), 1,801 (1,53), 1,817 (1,01), 2,073 (0,41), 2,518 (0,61), 3,243 (16,00), 3,270 (0,53), 3,286 (1,28), 3,301 (1,29), 3,316 (0,64), 3,410 (1,50), 3,425 (2,89), 3,439 (1,42), 5,293 (7,70), 6,066 (0,75), 6,852 (1,05), 6,874 (1,09), 7,730 (2,05), 7,756 (0,75), 10,878 (2,38).

Ejemplo 215

(rac)-5-[4-({[oxolan-2-il]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



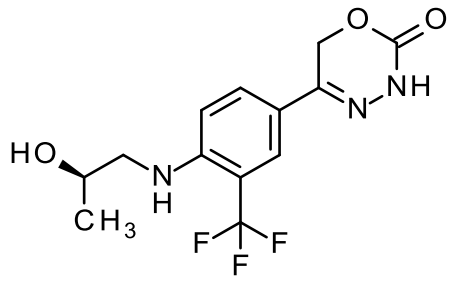
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 572 µmol, intermedio 66) en DMSO (1,0 ml) y se añadió (rac)-1-[oxolan-2-il]metanamina (130 µl, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 108 mg (95% de pureza, 52 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,591 (0,79), 1,603 (0,56), 1,611 (0,99), 1,619 (0,88), 1,628 (0,67), 1,636 (0,62), 1,641 (1,02), 1,657 (0,57), 1,783 (0,50), 1,798 (1,22), 1,815 (1,68), 1,819 (1,63), 1,829 (1,49), 1,836 (1,72), 1,846 (0,93), 1,850 (1,20), 1,866 (0,59), 1,885 (0,69), 1,902 (0,89), 1,906 (0,56), 1,914 (0,99), 1,923 (0,64), 1,931 (0,72), 1,934 (0,68), 1,945 (0,55), 2,327 (0,41), 2,518 (1,66), 2,523 (1,12), 2,669 (0,40), 3,212 (0,48), 3,226 (0,65), 3,245 (0,96), 3,261 (1,15), 3,275 (0,85), 3,352 (1,06), 3,359 (0,66), 3,372 (0,72), 3,386 (0,49), 3,610 (0,75), 3,630 (1,56), 3,647 (2,03), 3,664 (1,09), 3,732 (1,03), 3,748 (1,82), 3,765 (1,50), 3,768 (1,38), 3,785 (0,81), 4,026 (1,18), 4,038 (1,37), 4,042 (1,23), 4,054 (1,15), 5,298 (16,00), 5,690 (0,81), 5,703 (1,49), 5,717 (0,78), 6,965 (1,95), 6,987 (2,02), 7,731 (6,98), 7,752 (1,70), 10,890 (5,24).

Ejemplo 216

5-[4-{[(2R)-2-hidroxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



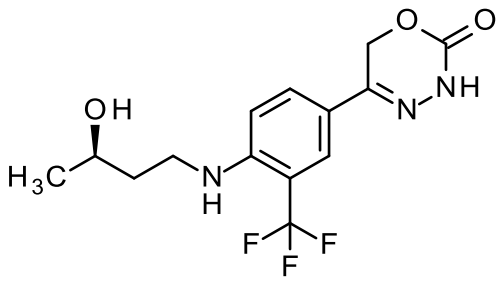
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (260 mg, 992 µmol, intermedio 66) en DMSO (2,5 ml) y se añadió (2R)-1-aminopropan-2-ol (160 µl, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 218 mg (95% de pureza, 66 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,103 (10,18), 1,118 (10,29), 2,518 (1,03), 2,522 (0,64), 3,029 (0,52), 3,041 (0,61), 3,047 (0,62), 3,060 (1,03), 3,072 (0,84), 3,079 (0,87), 3,090 (0,74), 3,197 (0,72), 3,210 (1,13), 3,224 (0,93), 3,242 (0,79), 3,256 (0,52), 3,821 (0,41), 3,834 (0,85), 3,850 (1,11), 3,866 (0,78), 4,950 (3,78), 4,962 (3,73), 5,300 (16,00), 5,644 (0,86), 5,657 (1,44), 5,670 (0,84), 6,910 (1,93), 6,932 (1,99), 7,737 (7,21), 7,757 (1,77), 10,888 (5,40).

Ejemplo 217

5-[4-{[(3R)-3-hidroxibutil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



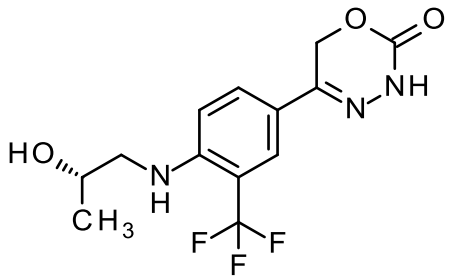
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 572 µmol, intermedio 66) en DMSO (1000 µl) y se añadió (2R)-4-aminobutan-2-ol (102 mg, 1,14 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 86,0 mg (95% de pureza, 43 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,087 (10,42), 1,102 (10,69), 1,532 (0,62), 1,551 (0,91), 1,566 (1,16), 1,586 (1,04), 1,603 (0,41), 1,643 (0,40), 1,658 (0,96), 1,668 (1,02), 1,676 (0,77), 1,685 (0,73), 1,693 (0,63), 1,702 (0,57), 2,327 (0,45), 2,522 (1,03), 2,669 (0,45), 3,268 (0,73), 3,284 (1,69), 3,299 (2,38), 3,314 (1,99), 3,742 (0,91), 3,747 (0,91), 3,758 (0,91), 4,773 (3,53), 4,784 (3,42), 5,292 (16,00), 6,218 (0,94), 6,231 (1,79), 6,243 (0,92), 6,851 (2,46), 6,873 (2,55), 7,726 (4,84), 7,752 (1,77), 10,871 (5,39).

Ejemplo 218

5-[4-{[(2S)-2-hidroxipropil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 97% de pureza, 555 µmol, intermedio 66) en DMSO (1,0 ml) y se añadió (2S)-1-aminopropan-2-ol (99 µl, 98% de pureza, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante

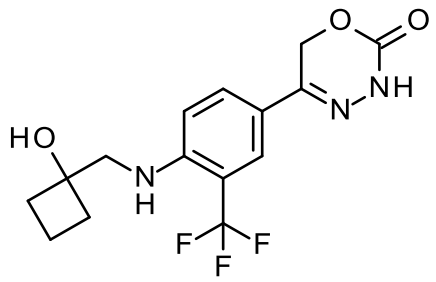
18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 152 mg (98 % de pureza, 85 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,102 (10,45), 1,118 (10,65), 2,522 (0,80), 3,029 (0,54), 3,040 (0,63), 3,046 (0,65), 3,060 (1,08), 3,072 (0,87), 3,079 (0,90), 3,090 (0,77), 3,196 (0,73), 3,210 (1,18), 3,224 (0,95), 3,241 (0,81), 3,256 (0,54), 3,821 (0,44), 3,833 (0,89), 3,850 (1,17), 3,866 (0,83), 3,878 (0,41), 4,950 (4,60), 4,962 (4,59), 5,300 (16,00), 5,645 (0,89), 5,657 (1,48), 5,669 (0,87), 6,910 (2,00), 6,932 (2,06), 7,737 (7,43), 7,756 (1,82), 10,888 (5,53).

Ejemplo 219

5-[4-{[(1-hidroxiciclobutil)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



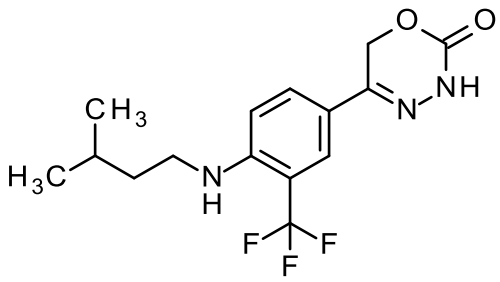
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (320 mg, 1,22 mmol, intermedio 66) en DMSO (2,0 ml) y se añadió 1-(aminometil)ciclobutan-1-ol (247 mg, 2,44 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 231 mg (95% de pureza, 52 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): Rt = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,546 (0,74), 1,569 (1,05), 1,591 (0,73), 1,637 (0,72), 1,644 (0,54), 1,654 (0,80), 1,665 (0,53), 1,976 (4,50), 1,993 (4,03), 1,998 (5,17), 2,015 (2,05), 2,074 (14,34), 2,518 (1,22), 2,522 (0,84), 3,279 (4,02), 3,291 (4,05), 5,278 (1,45), 5,308 (16,00), 5,527 (3,57), 7,000 (2,21), 7,022 (2,34), 7,746 (3,95), 7,752 (2,30), 7,774 (1,55), 7,779 (1,23), 10,898 (5,51).

Ejemplo 220

5-{4-[(3-metilbutil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



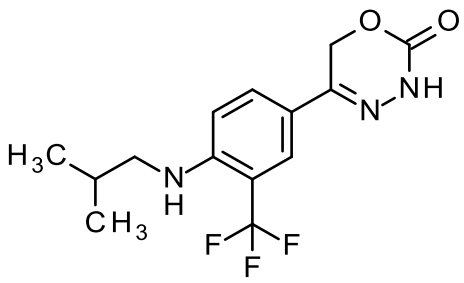
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 572 µmol, intermedio 66) en DMSO (1,0 ml) y se añadió 3-metilbutan-1-amina (150 µl, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 106 mg (95% de pureza, 53 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,34 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,898 (15,35), 0,914 (16,00), 1,413 (0,60), 1,430 (1,37), 1,449 (1,39), 1,467 (0,77), 1,606 (0,67), 1,623 (0,77), 1,640 (0,58), 2,518 (1,24), 2,523 (0,87), 3,227 (0,56), 3,242 (1,04), 3,263 (1,05), 3,278 (0,55), 5,289 (9,24), 5,866 (0,41), 5,880 (0,82), 5,894 (0,41), 6,849 (1,20), 6,871 (1,25), 7,715 (1,22), 7,720 (2,09), 7,727 (1,19), 7,749 (0,82), 7,754 (0,65), 10,871 (2,70).

Ejemplo 221

5-{4-[(2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



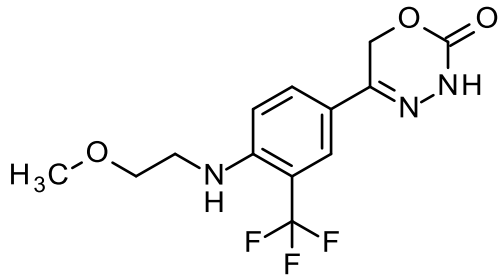
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 572 µmol, intermedio 66) en DMSO (1,0 ml) y se añadió 2-metilpropan-1-amina (130 µl, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 115 mg (95% de pureza, 61 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,875 (15,59), 0,892 (16,00), 1,895 (0,77), 1,912 (0,95), 1,928 (0,73), 2,518 (2,28), 2,522 (1,46), 2,669 (0,50), 3,046 (1,72), 3,062 (2,63), 3,078 (1,65), 5,287 (12,60), 5,958 (0,63), 5,972 (1,23), 5,987 (0,61), 6,865 (1,49), 6,889 (1,55), 7,712 (5,25), 7,730 (1,38), 10,870 (3,92).

Ejemplo 222

5-{4-[(2-metoxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



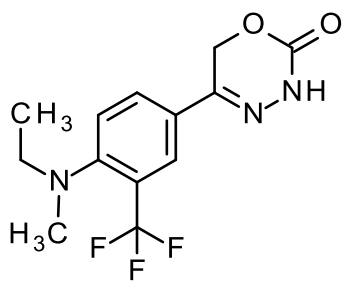
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (1,05 g, 92 % de pureza, 3,68 mmol, intermedio 66) en DMSO (7,0 ml) y se añadió 2-metoxietan-1-amina (710 µl, 99% de pureza, 8,1 mmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones ácidas) para proporcionar 786 mg (100% de pureza, 67% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,89 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,76 (br t, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,41 (q, 2H), 3,27 (s, 3H)

Ejemplo 223

5-{4-[etil(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 572 µmol, intermedio 66) en DMSO (1,0 ml) y se añadió N-metiletanamina (110 µl, 1,3

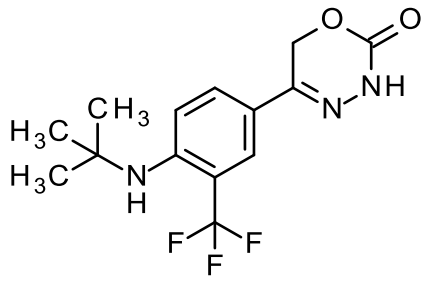
mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 73,0 mg (95% de pureza, 40 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,964 (4,46), 0,981 (10,06), 0,999 (4,62), 2,074 (0,54), 2,518 (1,54), 2,523 (0,99), 2,666 (16,00), 2,967 (1,15), 2,985 (3,62), 3,002 (3,54), 3,020 (1,08), 5,387 (14,58), 7,533 (1,84), 7,554 (2,02), 7,904 (1,16), 7,910 (1,65), 7,931 (5,31), 11,105 (3,70).

Ejemplo 224

5-[4-(terc-butilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



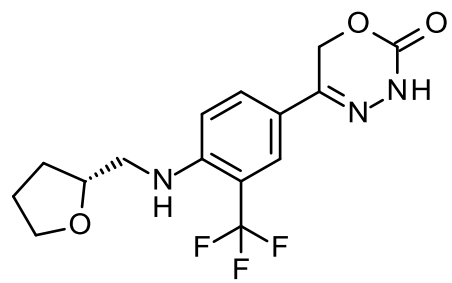
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 205 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,400 (16,00), 1,412 (1,99), 1,428 (2,69), 2,522 (1,01), 4,320 (0,50), 4,628 (0,62), 5,302 (4,05), 7,153 (0,66), 7,176 (0,70), 7,740 (0,77), 7,745 (1,05), 7,750 (0,95), 7,757 (0,61), 10,918 (1,26).

Ejemplo 225

5-[4-({[(2R)-oxolan-2-il]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



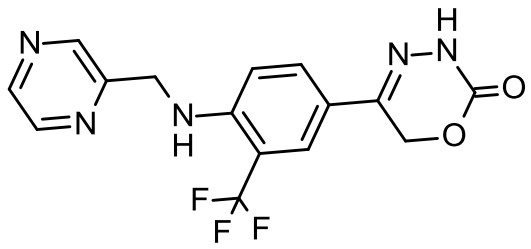
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 205 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,591 (0,72), 1,594 (0,54), 1,603 (0,49), 1,607 (0,56), 1,611 (0,92), 1,619 (0,83), 1,628 (0,62), 1,635 (0,55), 1,641 (0,98), 1,657 (0,54), 1,782 (0,47), 1,797 (1,10), 1,802 (0,80), 1,815 (1,49), 1,818 (1,44), 1,829 (1,32), 1,836 (1,57), 1,845 (0,82), 1,850 (1,09), 1,866 (0,56), 1,885 (0,62), 1,901 (0,83), 1,906 (0,50), 1,914 (0,93), 1,919 (0,43), 1,923 (0,58), 1,928 (0,64), 1,930 (0,65), 1,934 (0,62), 1,945 (0,50), 1,950 (0,46), 2,518 (1,37), 2,522 (0,83), 3,212 (0,44), 3,225 (0,57), 3,245 (0,88), 3,261 (1,03), 3,275 (0,76), 3,352 (0,87), 3,359 (0,54), 3,371 (0,62), 3,386 (0,43), 3,609 (0,72), 3,630 (1,47), 3,647 (1,89), 3,664 (1,05), 3,732 (1,00), 3,749 (1,69), 3,752 (1,06), 3,765 (1,42), 3,768 (1,25), 3,785 (0,82), 4,026 (1,09), 4,038 (1,26), 4,042 (1,15), 4,054 (1,08), 5,298 (16,00), 5,422 (1,05), 5,690 (0,73), 5,704 (1,37), 5,718 (0,70), 6,965 (1,80), 6,987 (1,88), 7,731 (6,58), 7,752 (1,56), 10,890 (5,06).

Ejemplo 226

5-[4-{[(pirazin-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



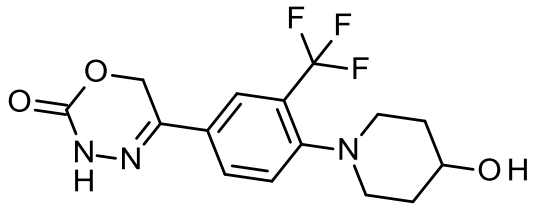
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (39,3 mg, 150 µmol, intermedio 66) en DMSO (2,0 ml) y se añadió 1-(pirazin-2-il)metanamina (32,7 mg, 300 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (77,5 mg, 600 µmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se purificó mediante HPLC preparativa.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,88 min; MS (ESIneg): m/z = 350 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (3,21), 2,083 (2,28), 2,458 (0,58), 2,518 (2,41), 2,522 (1,52), 2,539 (0,67), 4,667 (3,73), 4,681 (3,71), 5,276 (16,00), 6,788 (2,49), 6,810 (3,40), 6,825 (1,81), 6,839 (0,85), 7,666 (1,52), 7,670 (1,62), 7,687 (1,41), 7,693 (1,52), 7,782 (3,37), 7,787 (3,09), 8,541 (3,63), 8,547 (4,20), 8,589 (3,98), 8,593 (4,86), 8,616 (3,59), 8,620 (3,29), 8,623 (3,38), 8,626 (2,54), 10,896 (5,03).

Ejemplo 227

5-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

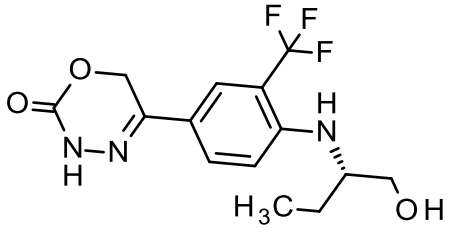


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

Ejemplo 228

5-[4-{[(2S)-1-hidroxibutan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

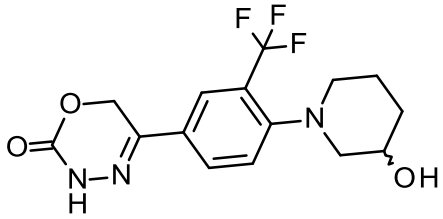


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

Ejemplo 229

(rac)-5-[4-(3-hidroxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

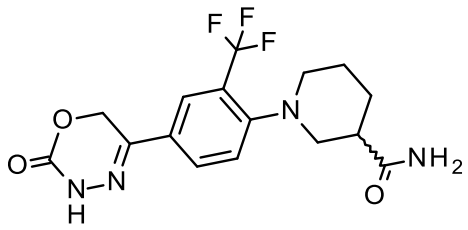


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

Ejemplo 230

(rac)-1-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-3-carboxamida

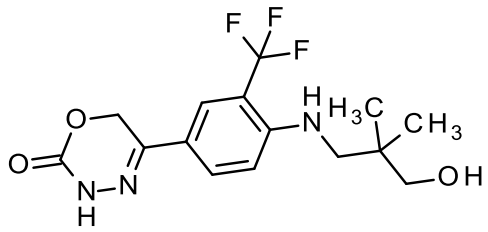


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Ejemplo 231

5-{4-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

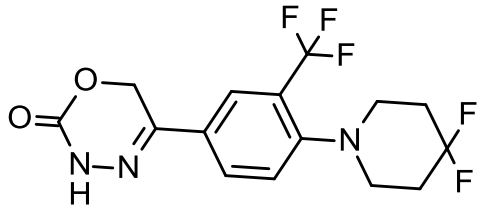


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

Ejemplo 232

5-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

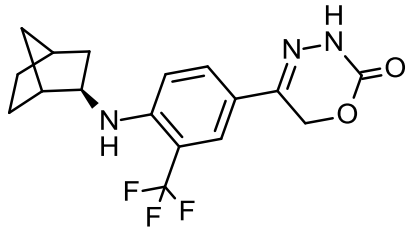


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 364 $[M+H]^+$

Ejemplo 233

5-[4-{[(1R,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

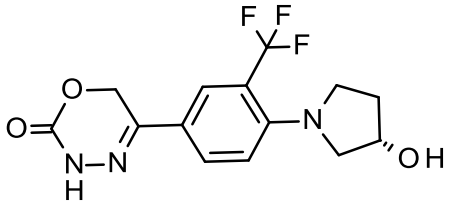


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,38 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

Ejemplo 234

5-{4-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

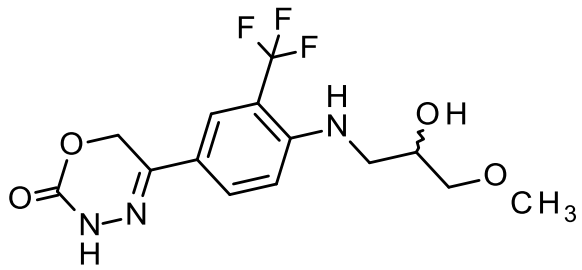


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

Ejemplo 235

(rac)-5-{4-[(2-hidroxi-3-metoxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

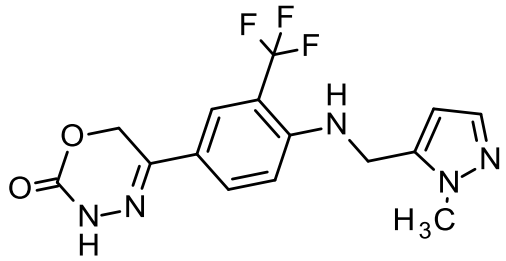


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 348 $[M+H]^+$

Ejemplo 236

5-[4-{[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

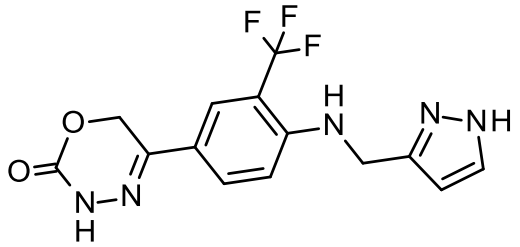


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

Ejemplo 237

5-[4-{[(1H-pirazol-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

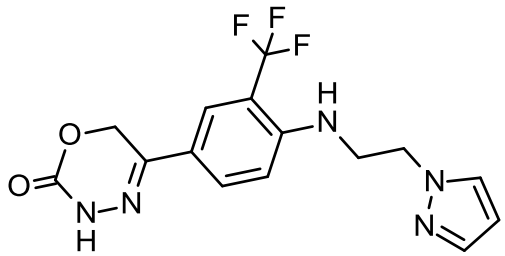


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$

Ejemplo 238

5-[4-{[2-(1H-pirazol-1-il)etil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

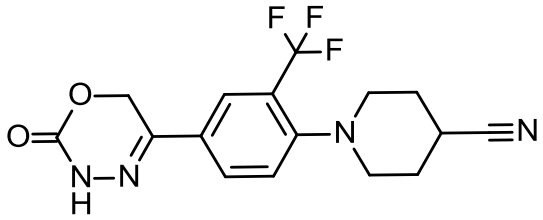


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

Ejemplo 239

1-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-4-carbonitrilo

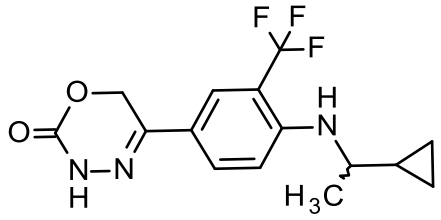


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

Ejemplo 240

(rac)-5-{4-[(1-ciclopropiletil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

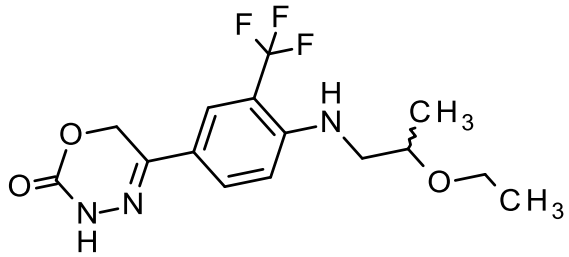


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

Ejemplo 241

(rac)-5-{4-[(2-etoxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

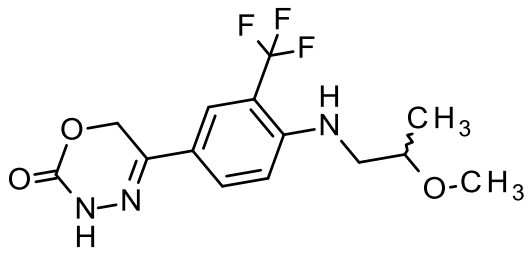


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

Ejemplo 242

(rac)-5-{4-[(2-metoxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

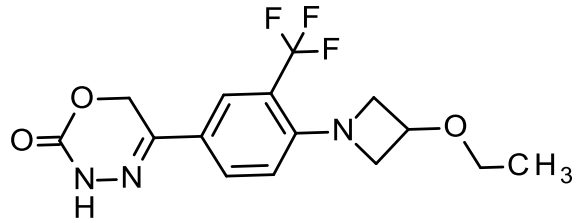


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

Ejemplo 243

5-[4-(3-etoxiazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

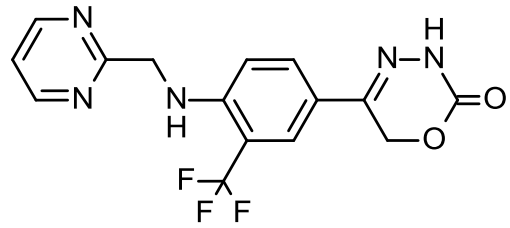


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

Ejemplo 244

5-[4-{[(pirimidin-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

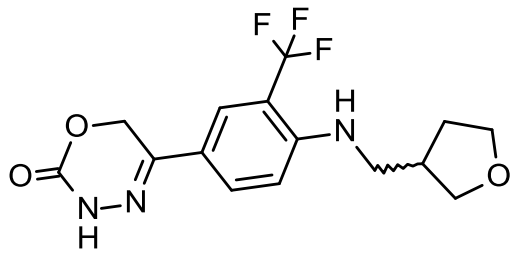


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

Ejemplo 245

(rac)-5-[4-{[(oxolan-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

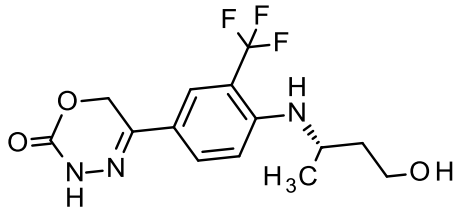


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

Ejemplo 246

5-[4-{[(2S)-4-hidroxibutan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

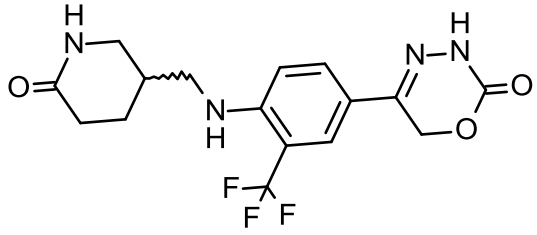


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

Ejemplo 247

(rac)-5-[4-{[(6-oxopiperidin-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

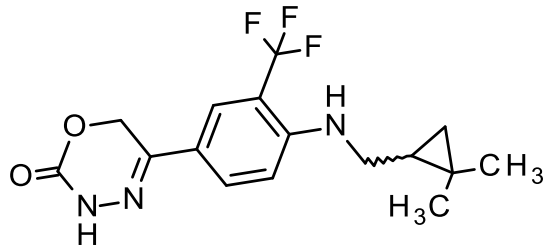


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Ejemplo 248

(rac)-5-[4-{[(2,2-dimetilciclopropil)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

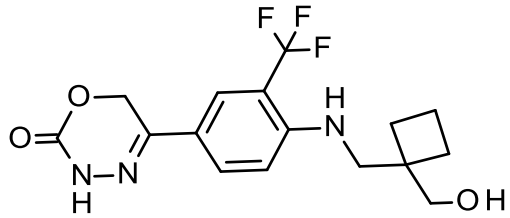


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

Ejemplo 249

5-[4-({[1-(hidroximetil)ciclobutil]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

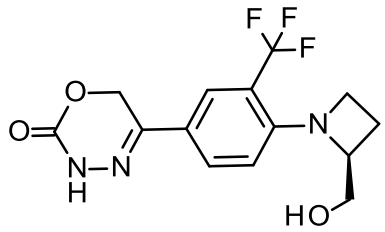


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 358 $[M+H]^+$

Ejemplo 250

5-{4-[(2S)-2-(hidroximetil)azetidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

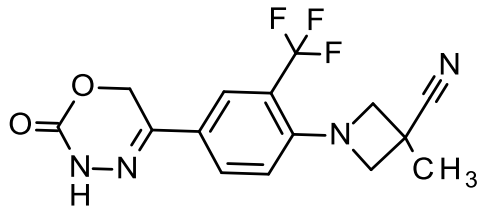


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

Ejemplo 251

3-metil-1-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]azetidina-3-carbonitrilo

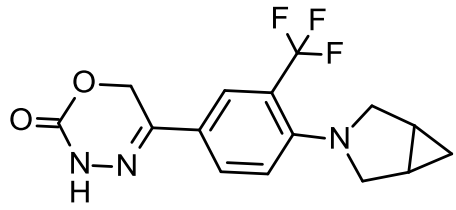


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

Ejemplo 252

5-[4-(3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

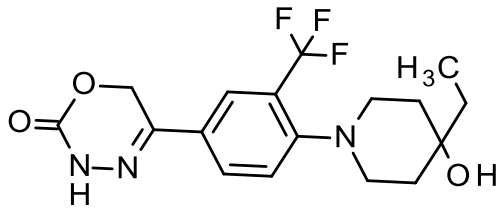


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$

Ejemplo 253

5-[4-(4-etil-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

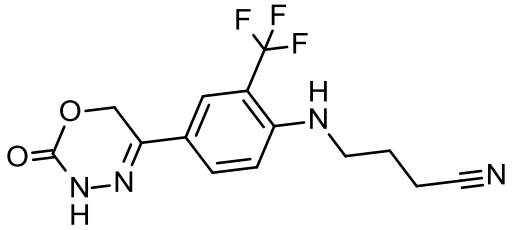


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

Ejemplo 254

4-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)anilino]butanonitrilo

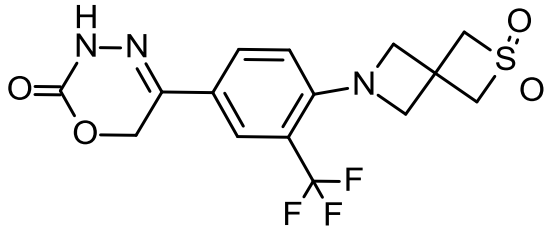


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$

Ejemplo 255

6-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-2λ^6-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-2,2-diona

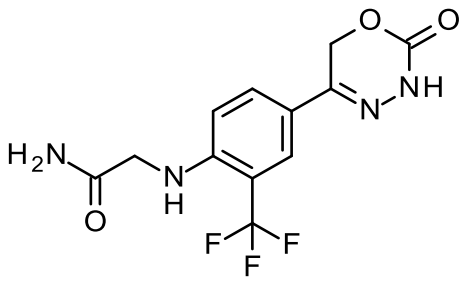


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 390 $[M+H]^+$

Ejemplo 256

N^2-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]glicinamida



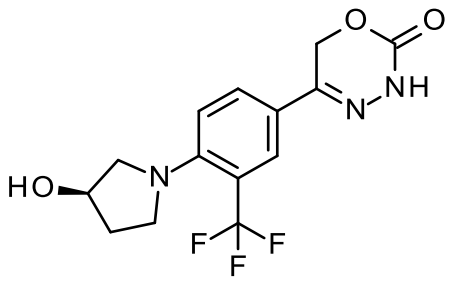
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (0,54), 2,323 (0,49), 2,327 (0,64), 2,331 (0,47), 2,522 (1,98), 2,665 (0,49), 2,669 (0,64), 2,673 (0,46), 3,809 (4,91), 3,822 (4,81), 5,304 (16,00), 5,411 (1,30), 6,085 (1,06), 6,097 (2,01), 6,109 (1,01), 6,637 (2,32), 6,661 (2,34), 7,301 (2,21), 7,528 (2,20), 7,763 (7,67), 7,781 (2,11), 7,992 (0,67), 10,907 (6,07).

Ejemplo 257

5-{4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



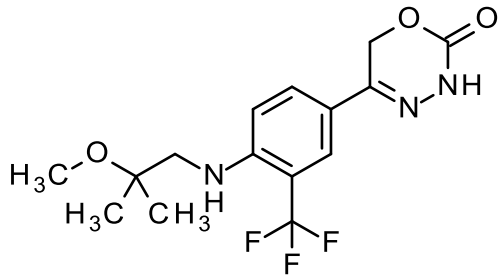
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,845 (0,62), 1,855 (0,68), 1,877 (1,00), 1,884 (1,00), 1,892 (0,93), 1,939 (0,52), 1,950 (0,57), 1,959 (0,84), 1,969 (1,12), 1,981 (0,93), 1,993 (1,03), 2,003 (0,62), 2,012 (0,43), 2,074 (0,82), 2,331 (0,77), 2,518 (3,97), 2,523 (2,39), 2,673 (0,75), 3,153 (1,35), 3,179 (1,51), 3,367 (1,55), 3,551 (0,68), 3,575 (1,43), 3,593 (2,16), 3,611 (1,30), 4,368 (1,59), 5,021 (1,07), 5,320 (16,00), 7,009 (2,74), 7,032 (2,89), 7,727 (1,94), 7,733 (2,05), 7,749 (1,73), 7,755 (1,89), 7,855 (4,15), 7,861 (3,85), 8,335 (0,53), 10,925 (5,42).

Ejemplo 258

5-{4-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



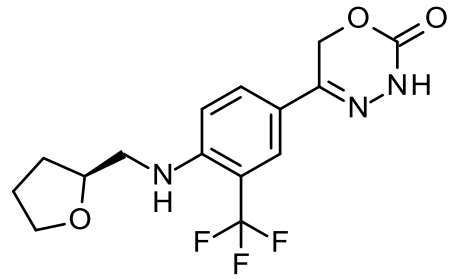
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,173 (16,00), 3,122 (11,15), 3,229 (2,00), 3,241 (1,94), 5,125 (0,66), 5,307 (6,19), 6,949 (0,91), 6,971 (0,95), 7,754 (2,50), 7,778 (0,71), 10,904 (2,14).

Ejemplo 259

5-[4-({[(2S)-oxolan-2-il]metil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



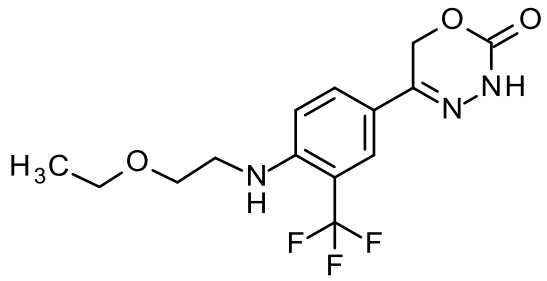
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,591 (0,74), 1,603 (0,50), 1,611 (0,95), 1,619 (0,85), 1,628 (0,64), 1,636 (0,58), 1,641 (1,00), 1,657 (0,55), 1,782 (0,47), 1,797 (1,12), 1,815 (1,55), 1,819 (1,50), 1,829 (1,39), 1,836 (1,64), 1,850 (1,13), 1,866 (0,57), 1,885 (0,65), 1,901 (0,85), 1,906 (0,52), 1,914 (0,96), 1,923 (0,60), 1,931 (0,68), 1,934 (0,65), 1,945 (0,52), 2,518 (1,86), 2,523 (1,15), 3,212 (0,45), 3,225 (0,61), 3,245 (0,91), 3,261 (1,08), 3,275 (0,78), 3,352 (0,91), 3,359 (0,58), 3,372 (0,65), 3,386 (0,46), 3,609 (0,73), 3,630 (1,51), 3,647 (1,96), 3,664 (1,07), 3,732 (1,01), 3,748 (1,75), 3,752 (1,11), 3,765 (1,44), 3,768 (1,32), 3,785 (0,83), 4,026 (1,13), 4,038 (1,31), 4,042 (1,21), 4,054 (1,12), 5,298 (16,00), 5,422 (0,75), 5,691 (0,77), 5,705 (1,44), 5,718 (0,74), 6,965 (1,88), 6,987 (1,97), 7,731 (6,79), 7,752 (1,62), 10,890 (5,13).

Ejemplo 260

5-{4-[(2-etoxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



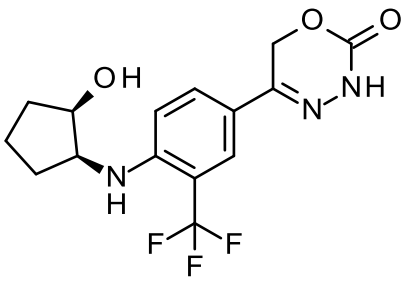
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,082 (6,73), 1,099 (13,49), 1,116 (6,96), 3,377 (1,78), 3,391 (4,78), 3,405 (5,37), 3,418 (2,53), 3,431 (2,74), 3,449 (6,91), 3,466 (6,79), 3,483 (2,36), 3,534 (4,56), 3,548 (7,56), 3,563 (3,32), 5,300 (16,00), 5,739 (2,79), 6,936 (3,28), 6,958 (3,43), 7,739 (8,49), 7,764 (2,77), 10,894 (6,48).

Ejemplo 261

5-[4-{[(1S,2R)-2-hidroxiciclopentil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



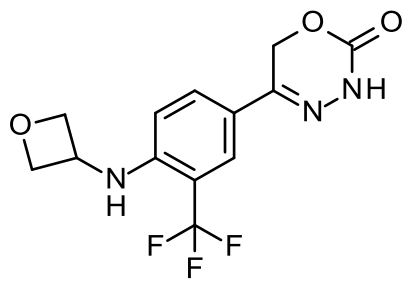
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,336 (0,59), 1,347 (0,44), 1,358 (0,85), 1,367 (0,79), 1,378 (0,57), 1,389 (0,83), 1,409 (0,48), 1,489 (0,46), 1,497 (0,57), 1,510 (0,74), 1,518 (0,81), 1,530 (0,83), 1,539 (0,83), 1,549 (0,63), 1,560 (0,79), 1,578 (0,90), 1,592 (0,79), 1,599 (0,81), 1,604 (0,96), 1,612 (0,94), 1,624 (0,79), 1,631 (0,72), 1,637 (0,66), 1,644 (0,63), 1,715 (0,55), 1,722 (0,68), 1,730 (0,85), 1,740 (0,88), 1,747 (0,85), 1,758 (0,88), 1,770 (0,83), 1,776 (0,66), 1,787 (0,55), 1,796 (0,81), 1,810 (0,85), 1,818 (0,77), 1,827 (0,88), 1,831 (0,81), 1,841 (0,66), 1,848 (0,68), 1,858 (0,48), 1,863 (0,46), 2,075 (0,44), 2,089 (0,59), 2,100 (0,85), 2,107 (0,55), 2,119 (0,88), 2,130 (0,53), 2,332 (0,88), 2,518 (4,25), 2,523 (3,11), 2,540 (0,70), 2,673 (0,88), 3,727 (0,70), 3,742 (0,94), 3,758 (0,74), 4,124 (1,05), 5,302 (16,00), 5,355 (0,77), 5,677 (1,23), 5,693 (1,18), 6,911 (1,88), 6,933 (1,95), 7,740 (5,98), 7,762 (1,47), 8,354 (1,27), 10,889 (3,26).

Ejemplo 262

5-{4-[(oxetan-3-il)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



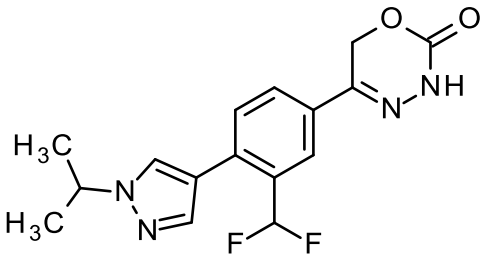
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,518 (2,13), 2,523 (1,57), 2,539 (3,28), 4,554 (2,34), 4,570 (5,65), 4,585 (3,91), 4,660 (0,55), 4,674 (0,90), 4,688 (0,90), 4,703 (0,56), 4,820 (3,06), 4,837 (5,21), 4,853 (2,56), 5,305 (16,00), 6,321 (1,57), 6,332 (1,54), 6,539 (2,11), 6,561 (2,18), 7,713 (1,22), 7,719 (1,39), 7,736 (1,14), 7,741 (1,37), 7,782 (2,88), 7,787 (2,47), 10,925 (4,42).

Ejemplo 263

5-{3-(difluorometil)-4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

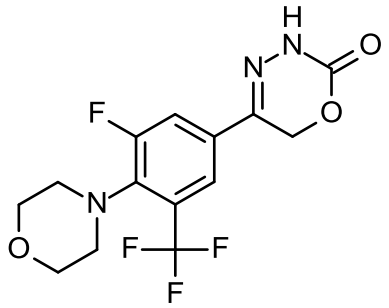


A una solución de 5-(3-(difluorometil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3H-1,3,4-oxadiazin-2(6H)-ona (100 mg, 0,32 mmol, ejemplo 202) en dioxano/agua (5 ml, v:v= 5:1) se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (26 mg, 0,03 mmol), carbonato de sodio (101 mg, 1,0 mmol), 2-yodopropano (90 mg, 0,7 mmol) y la mezcla se agitó a 100 ºC durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC Prep. [Columna: XBridge C18 19*150; Fase móvil A: agua/10 mmol/l de NH_4HCO_3, fase móvil B: MeCN, flujo: 20 ml/min; Gradiente: 20% B a 60% B en 8 min] para proporcionar 9,9 mg (8% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESIpos): m/z = 335 $(M+H)^+$.

Ejemplo 264

5-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

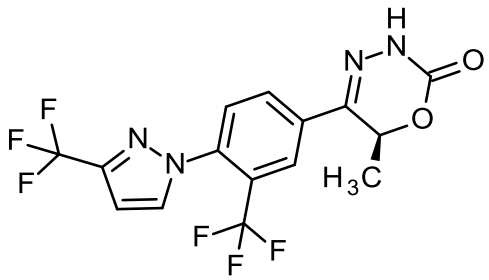


A una solución de 2-(2-acetoxi-1-(3-fluoro-4-morfolino-5-(trifluorometil)fenil)etilideno)hidracinacarboxilato de metilo (300 mg, 0,7 mmol, intermedio 60) en 20 ml de etanol se añadió hidruro de sodio (28 mg, 0,7 mmol, 60% de pureza), luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la reacción, el disolvente se eliminó al vacío, y se añadió agua, y la mezcla se extrajo luego con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, agua, y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC Prep. (Columna: Xbridge Prep C18, 5 µm, 19x150 mm, fase móvil A: agua (TFA al 0,1%), fase móvil B: ACN; flujo: 20 ml/min: gradiente: 25% B a 64% B en 8 min; 254 nm y 220 nm; t: 7,18 min), para proporcionar 61,4 mg (25%) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESIpos): m/z = 348 $(M+H)^+$.

Ejemplo 265

(6S)-6-metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



A (6S)-5-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (3,0 g, 11 mmol, intermedio 75) y 7,3 g de 3-trifluorometil pirazolo (54 mmol), disuelto en 20 ml de DMF, se añadió 7,0 g de Cs_2CO_3 en polvo (22 mmol), y la mezcla se calentó a 60 ºC durante 5 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se lavó varias veces con EtOAc, las capas de EtOAc combinadas se lavaron

con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre sílice con 10-40% de EtOAc en hexanos para aislar 3,7 g de producto como un sólido blanquecino (87%). El material se recristalizó a partir de CH_2Cl_2 caliente/ hexano para producir cristales blancos. El análisis de SFC quiral (columna quiral Pak AD-H, 3-50% de MeOH durante 8 min, flujo 4 ml/min) mostró una relación enantiomérica de 0,06:99,94, tiempos de retención 4,18 y 4,74 min.

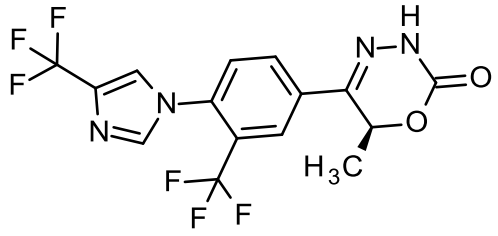
RMN de ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 8,81 (s, 1H), 8,17 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,63 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl3) δ -59,33, -62,28. RMN de 13C (101 MHz, CDCl3) δ 148,37, 145,71, 144,81 (q, J = 38,7 Hz), 138,73, 133,45 – 133,21 (m), 133,13, 129,84, 129,53, 126,81 (q, J = 32,2 Hz), 124,56 (q, J = 5,2 Hz), 123,78 – 120,91 (m), 119,68 – 116,75 (m), 105,80, 71,84, 17,38.

LC-MS (Método 5): Masa 277 (M + 1).

Ejemplo 266

(6S)-6-metil-5-{3-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

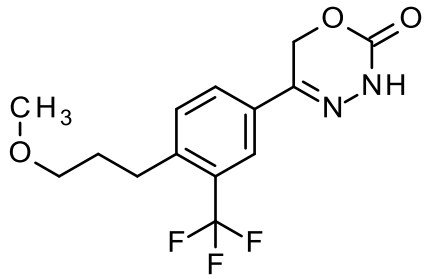


A 100 mg (0,36 mmol) de (S)-5-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (intermedio 75) y 73 mg de 4-trifluorometil imidazolo (0,54 mmol) disuelto en 2 ml de DMF se añadieron 235 mg Cs2CO3 en polvo (0,72 mmol) y la mezcla se calentó a 80 ºC durante 5 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se enjuagó varias veces con EtOAc, el EtOAc combinado se enjuagó con agua y salmuera, se secó (MgSO4) y se concentró. Se añadió diclorometano y el 4-trifluorometil imidazolo de partida no era soluble y se separó por filtración. La cromatografía con 0-70% de producto impuro aislado con EtOAc se disolvió en EtOAc y se extrajo con 1 N de HCl antes de secar y concentrar para producir 53 mg del producto del título como un sólido blanco (38%). RMN de ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 8,66 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,63 (q, J = 6,9 Hz, 1H),

1,70 (d, J = 7,0 Hz, 3H). RMN de 19F (376 MHz, CDCl3) δ -59,59, -63,01. Masa 393 (M + 1)

Ejemplo 267

5-[4-(3-metoxipropil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



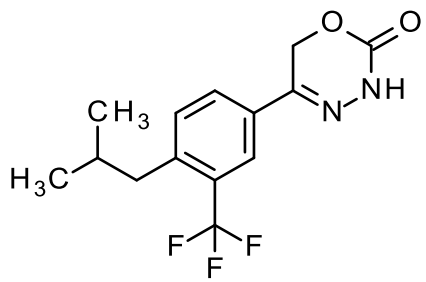
Se disolvió 5-{4-[3-metoxiprop-1-en-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (45,0 mg, 143 µmol, ejemplo 140) en etanol (2,0 ml) bajo atmósfera de argón, luego se añadió Pd/C (8,59 mg, 14,3 µmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó sobre celite, se lavó con diclorometano y la fase orgánica se evaporó al vacío para producir 37,3 mg (95% de pureza, 78% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,764 (0,51), 1,780 (1,40), 1,799 (1,64), 1,819 (1,46), 1,835 (0,56), 2,669 (0,41), 2,787 (1,49), 2,807 (1,97), 2,826 (1,37), 3,331 (16,00), 3,357 (2,50), 3,372 (4,84), 3,388 (2,33), 5,406 (11,07), 7,576 (1,87), 7,597 (2,10), 7,902 (1,69), 7,923 (1,55), 7,950 (3,05), 11,160 (3,49).

Ejemplo 268

5-[4-(2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



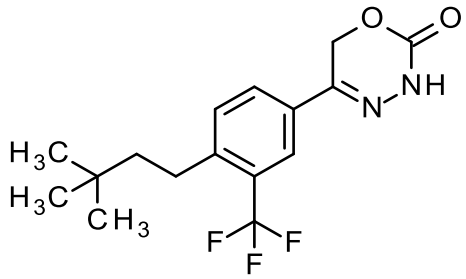
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 267 a partir del Ejemplo 63.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,879 (14,98), 0,896 (15,48), 1,928 (0,57), 1,945 (0,70), 1,962 (0,56), 2,518 (1,14), 2,523 (0,79), 2,646 (2,31), 2,664 (2,39), 5,411 (16,00), 7,554 (1,79), 7,574 (2,00), 7,897 (1,28), 7,901 (1,42), 7,917 (1,08), 7,922 (1,30), 7,958 (2,77), 7,962 (2,39), 11,162 (3,15).

Ejemplo 269

5-[4-(3,3-dimetilbutil)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



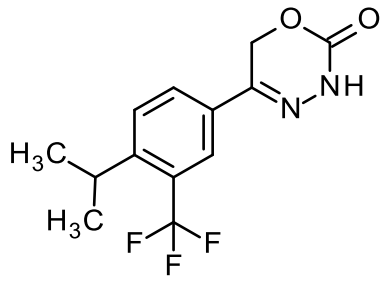
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 267 a partir del Ejemplo 144.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,47 min; MS (ESIpos): m/z = 329 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,939 (1,27), 0,948 (16,00), 1,399 (0,56), 1,411 (0,41), 1,421 (0,48), 1,432 (0,41), 1,443 (0,58), 2,518 (0,41), 2,698 (0,44), 5,404 (4,21), 7,552 (0,60), 7,573 (0,67), 7,891 (0,50), 7,911 (0,46), 7,935 (0,95), 11,151 (1,28).

Ejemplo 270

5-[4-(propan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



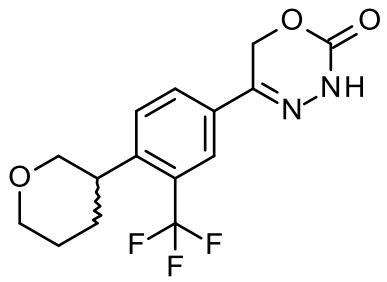
Se disolvió 5-[4-(prop-1-en-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (90,0 mg, 317 µmol, ejemplo 147) en etanol (4,0 ml) bajo atmósfera de argón, luego se añadió Pd/C (19,0 mg, 31,7 µmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó sobre celite, se lavó con diclorometano y la fase orgánica se evaporó al vacío para producir 72,0 mg (95% de pureza, 75 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,241 (15,87), 1,258 (16,00), 2,518 (1,04), 2,523 (0,68), 3,224 (0,69), 3,240 (0,90), 3,256 (0,66), 5,406 (15,12), 7,740 (2,07), 7,760 (2,48), 7,926 (4,00), 7,932 (2,51), 7,953 (1,55), 11,150 (3,85).

Ejemplo 271

(rac)-5-{4-[oxan-3-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



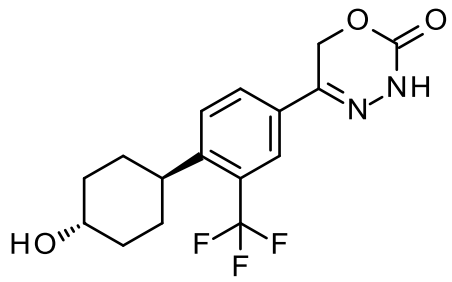
En un recipiente de autoclave, se disolvió 5-[4-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (40,0 mg, 123 µmol, ejemplo 142) en etanol (2,0 ml) y THF (0,4 ml) bajo una atmósfera de argón, luego se añadió Pd/C (15,0 mg, 31,7 µmol). El recipiente se presurizó con hidrógeno (26,2 bar) y se agitó durante 21 horas a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración y la fase orgánica se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC prep. activada por masa para producir 16,0 mg (95% de pureza, 38% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 329 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,307 (0,41), 1,324 (0,40), 1,674 (1,60), 1,843 (1,21), 1,863 (1,70), 2,518 (2,74), 2,523 (1,86), 3,082 (0,63), 3,435 (0,66), 3,445 (0,62), 3,463 (2,10), 3,471 (1,19), 3,489 (2,63), 3,499 (0,69), 3,516 (1,19), 3,702 (1,10), 3,711 (0,97), 3,729 (0,89), 3,738 (0,77), 3,887 (0,97), 3,913 (0,77), 5,408 (16,00), 7,756 (1,93), 7,777 (2,40), 7,929 (1,78), 7,950 (1,49), 7,969 (3,43), 11,172 (4,69).

Ejemplo 272

(trans)-5-{4-[4-hidroxiciclohexil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



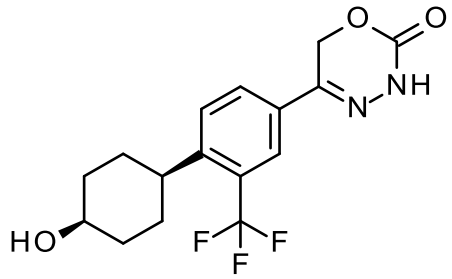
El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 271 a partir del Ejemplo 141.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,206 (0,45), 1,225 (1,07), 1,236 (1,26), 1,253 (1,14), 1,265 (1,22), 1,284 (0,52), 1,295 (0,48), 1,615 (1,03), 1,652 (1,96), 1,670 (2,65), 1,933 (1,39), 1,957 (1,34), 2,331 (0,91), 2,336 (0,43), 2,518 (4,32), 2,523 (2,73), 2,673 (0,89), 2,760 (0,66), 3,504 (0,50), 3,520 (0,81), 3,531 (0,81), 3,542 (0,43), 4,622 (4,07), 4,634 (3,95), 5,399 (16,00), 5,412 (1,18), 7,701 (1,88), 7,721 (2,23), 7,897 (1,57), 7,902 (1,86), 7,925 (4,57), 11,146 (5,52).

Ejemplo 273

(cis)-5-{4-[4-hidroxiciclohexil]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



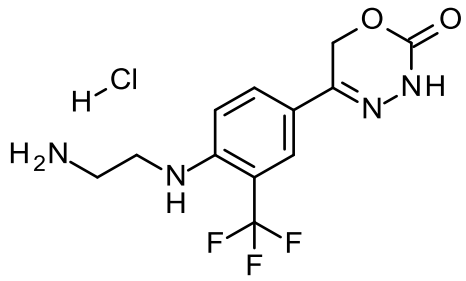
El compuesto del título se aisló durante la síntesis del Ejemplo 272 como un producto secundario.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,408 (1,39), 1,436 (1,46), 1,487 (0,67), 1,521 (1,58), 1,555 (1,02), 1,762 (1,69), 1,793 (1,28), 1,892 (0,53), 1,923 (1,32), 1,949 (1,23), 1,980 (0,46), 2,331 (0,97), 2,336 (0,46), 2,518 (5,45), 2,522 (3,25), 2,669 (1,37), 2,673 (1,00), 2,678 (0,46), 2,801 (0,44), 2,829 (0,77), 3,914 (1,37), 3,921 (1,37), 4,485 (3,52), 4,495 (3,48), 5,402 (16,00), 7,677 (1,97), 7,698 (2,27), 7,929 (3,83), 7,938 (2,13), 7,959 (1,51), 11,150 (5,15).

Ejemplo 274

5-{4-[(2-aminoetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona – sal con ácido clorhídrico



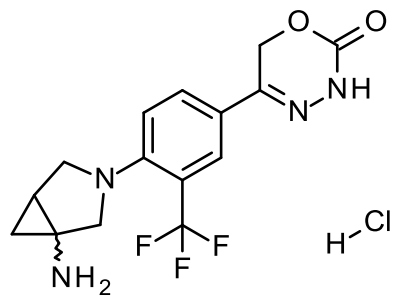
Se disolvió {2-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)anilino]etil}carbamato de terc-butilo (86,0 mg, 214 µmol, intermedio 67) en 1,4-dioxano (3,0 ml), luego se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (530 µl, 4,0 M, 2,1 mmol) y se agitó durante 3 días. Después, se añadieron porciones adicionales de 1,4-dioxano (2,0 ml) y ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (270 µl, 4,0 M, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se secó al vacío para producir 72,0 mg (95% de pureza, 94% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,518 (1,33), 2,523 (0,83), 2,933 (0,66), 2,948 (0,67), 3,513 (0,85), 3,529 (0,83), 3,565 (16,00), 5,317 (5,64), 6,183 (0,59), 7,003 (0,74), 7,027 (0,78), 7,767 (1,39), 7,772 (1,21), 7,780 (0,74), 7,949 (0,78), 10,922 (2,06).

Ejemplo 275

(rac)-5-{4-[1-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona – sal con ácido clorhídrico



ETAPA 1: se preparó {3-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il}carbamato de terc-butilo análogamente al Ejemplo 205 a partir del intermedio 66.

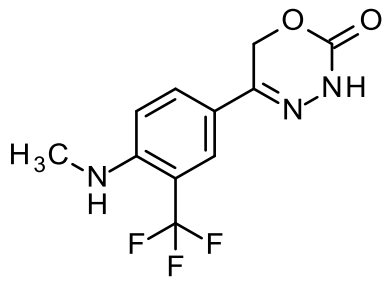
ETAPA 2: se desprotegió {3-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il}carbamato de terc-butilo análogamente al Ejemplo 274 para producir el compuesto del título.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3,328 (0,40), 3,351 (0,77), 3,435 (0,55), 3,458 (0,55), 3,565 (16,00), 3,618 (0,46), 5,363 (2,05), 7,906 (0,57), 7,912 (0,46), 8,789 (0,70), 11,078 (0,83).

Ejemplo 276

5-[4-(metilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



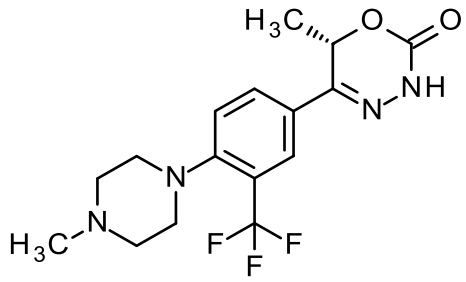
Se disolvió 5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (150 mg, 572 µmol, intermedio 66) en DMSO (1,0 ml) y se añadió (metilamino)acetonitrilo (96 µl, 1,3 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 100 ºC. Se añadió nuevamente (metilamino)acetonitrilo (96 µl, 1,3 mmol) y se agitó de nuevo durante la noche a 100 ºC. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando un filtro resistente al agua y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 5,60 mg (95% de pureza, 3 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 274 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,518 (1,46), 2,523 (1,03), 2,808 (8,32), 2,820 (8,21), 5,297 (16,00), 6,160 (1,14), 6,172 (1,13), 6,782 (2,23), 6,805 (2,34), 7,725 (2,45), 7,730 (3,10), 7,754 (1,58), 7,759 (1,18), 7,777 (1,40), 7,782 (1,18), 10,873 (4,35).

Ejemplo 277

(6S)-6-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



Una solución de (6S)-5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (200 mg, 0,68 mmol, intermedio 74) y 1-metilpiperazina (1,52 ml, 13,67 mmol) en N,N-dimetilacetamida (0,6 ml) se calentó a 140 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, con la capa orgánica aislada y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (x4), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El material residual se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con MeOH/DCM, 0:1 a 1:9), con las fracciones deseadas combinadas y concentradas al vacío para proporcionar el material impuro deseado (66 mg @ 83% de pureza). Este material se purificó adicionalmente mediante cromatografía en fase inversa Biotage Isolera™ (C18, eluyendo con MeCN-agua, 1:9 a 1:0), con las fracciones deseadas combinadas y liofilizadas para proporcionar el compuesto del título (9,8 mg, 4%) como un sólido rosa pálido.

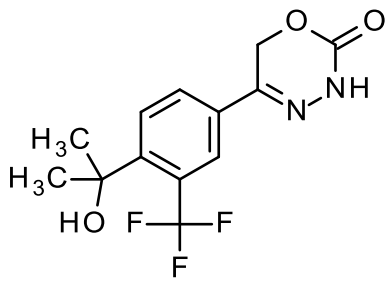
LCMS (Método 3, 2 min) 92% @ Rt = 0,83 min, MS (ESIpos): m/z = 357,10 $(M+H)^+$.

LCMS (MS18, 7 min) 92% @ Rt = 2,60 min, MS (ESIpos): m/z = 357,45 $(M+H)^+$.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d6) δ = 1,43 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,46 (s, 2H), 2,93 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 5,85 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 11,17 (s, 1H) - 2 señales de protones del anillo de piperazina faltantes cubiertas por el pico del disolvente.

Ejemplo 278

5-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



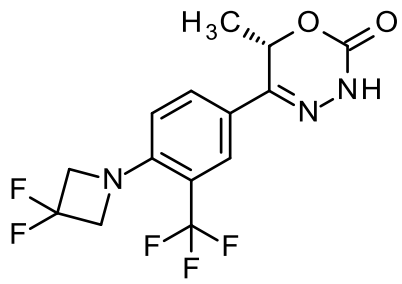
A una solución de 5-[4-acetil-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (100 mg, 0,35 mmol, intermedio 70) en 15 ml de tetrahidrofurano se añadió bromuro de metilmagnesio, 0,12 ml (3,5 mmol, 3 mol/l en éter dietílico) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, se añadió agua helada y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se purificó mediante HPLC Prep. [Columna: XBridge, RP18 OBD 19*150 mm; Fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 al 0,1%), fase móvil B: ACN; flujo: 20 ml/min; Gradiente: 25% B a 40% B en 8 min, durante 1,5 min; 254 y 220 nm, temperatura de retención: 6,28 min] para proporcionar 35,4 mg (33%) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESIpos):m/z = 303 $(M+H)^+$.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,16 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,23 (s, 1H), 1,55 (s, 6H).

Ejemplo 279

(6S)-5-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



Una suspensión de (6S)-5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (100 mg, 0,34 mmol, intermedio 74), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (60,3 mg, 0,47 mmol), fosfato de potasio (197 mg, 0,93 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (14,2 mg, 0,02 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil // XPhos (29,6 mg, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se desgasificó a través de un balón lleno de nitrógeno y se calentó a 100 ºC durante 20 horas. Luego, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre IPA/DCM (1:4 v:v) y agua, con la capa orgánica aislada mediante un cartucho de separación de fases, y se concentró al vacío. El material residual se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/heptano (0:1 a 1:1 a 1:0), con las

fracciones deseadas combinadas y concentradas al vacío para proporcionar 70 mg (54% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

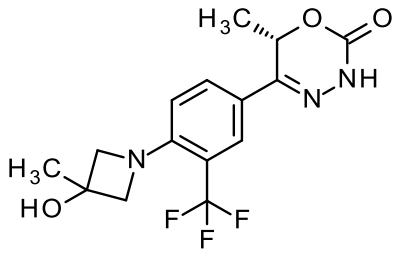
LCMS (Método 3, 2 min) 99% @ Rt = 1,17 min, MS (ESIpos): m/z = 390,95 $(M+MeCN+H)^+$.

LCMS (Método 3, 7 min) 92% @ Rt = 4,02 min, MS (ESIpos): m/z = 390,95 $(M+MeCN+H)^+$.

RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ = 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 4,51 (t, J = 12,3 Hz, 4H), 5,83 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,03 (s, 1H).

Ejemplo 280

(6S)-5-[4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 280 a partir del Intermedio 74 e 3-hidroxi-3-metilazetidina.

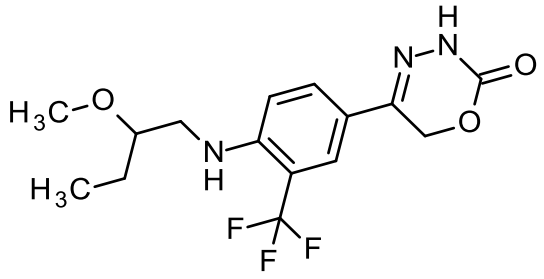
LCMS (Método 3, 2 min) 97% @ Rt = 1,04 min, MS (ESIpos): m/z = 334,00 $(M+H)^+$.

LCMS (Método 3, 7 min) 100% @ Rt = 3,52 min, MS (ESIpos): m/z = 334,00 $(M+H)^+$.

RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ = 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,45 (s, 3H), 3,91 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,62 (s, 1H), 5,78 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ejemplo 281

5-{4-[(2-metoxibutil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

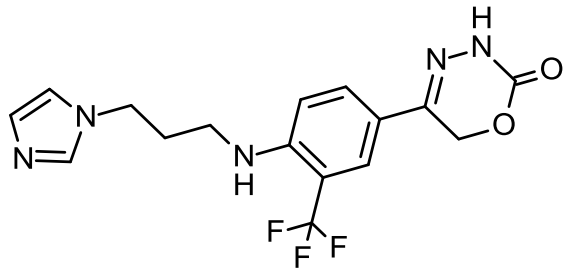


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

Ejemplo 282

5-[4-{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

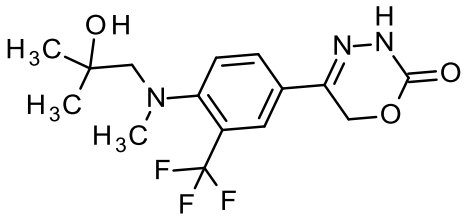


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m/z = 368 $[M+H]^+$

Ejemplo 283

5-{4-[(2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

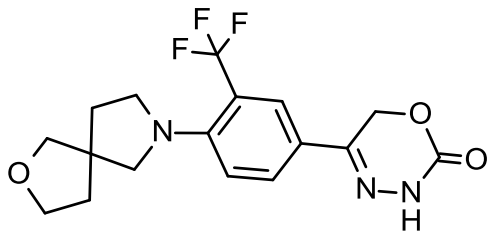


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

Ejemplo 284

5-[4-(2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

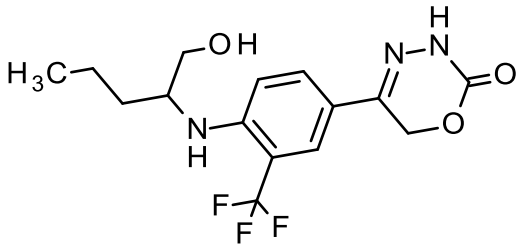


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 370 $[M+H]^+$

Ejemplo 285

5-{4-[(1-hidroxipentan-2-il)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

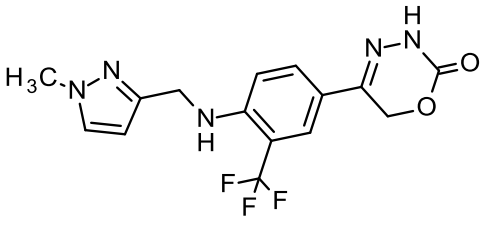


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

Ejemplo 286

5-[4-{[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

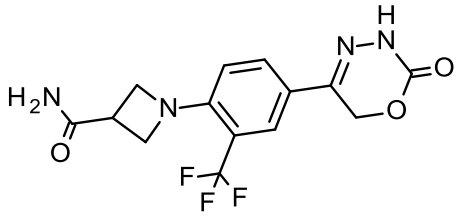


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

Ejemplo 287

1-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]azetidina-3-carboxamida

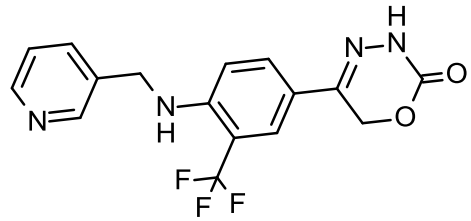


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

Ejemplo 288

5-[4-{[(piridin-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

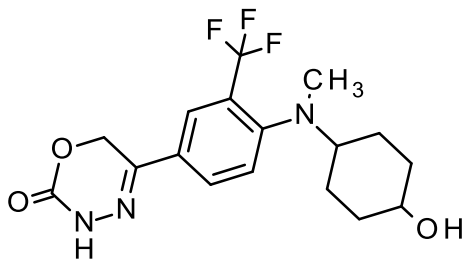


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m/z = 351 $[M+H]^+$

Ejemplo 289

5-{4-[(4-hidroxiciclohexil)(metil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

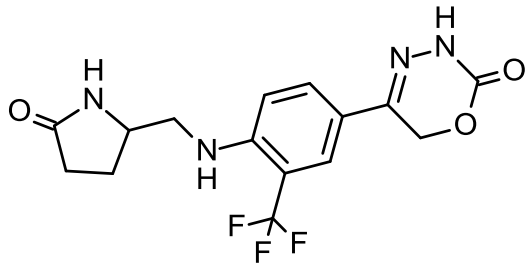


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

Ejemplo 290

5-[4-{[(5-oxopirrolidin-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

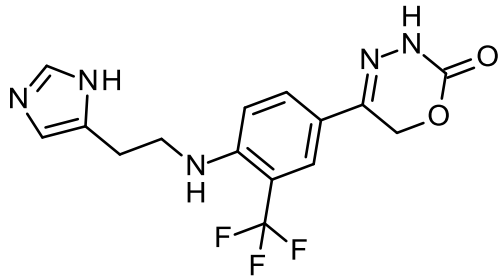


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

Ejemplo 291

5-[4-{[2-(1H-imidazol-5-il)etil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

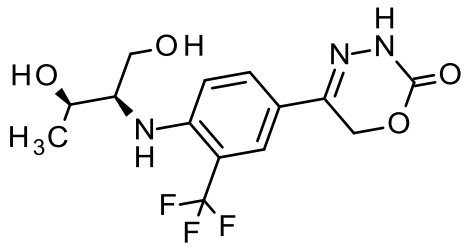


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,49 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

Ejemplo 292

5-[4-{[(2R,3R)-1,3-dihidroxibutan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

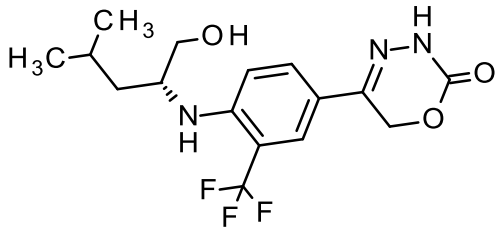


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 348 $[M+H]^+$

Ejemplo 293

5-[4-{[(2R)-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

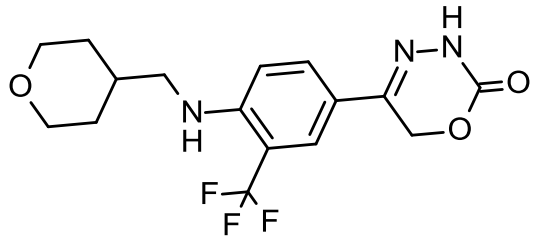


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

Ejemplo 294

5-[4-{[(oxan-4-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

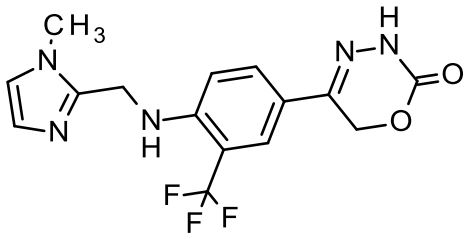


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 358 $[M+H]^+$

Ejemplo 295

5-[4-{[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

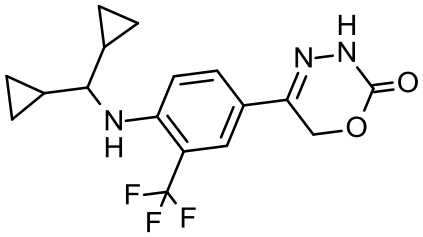


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,45 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

Ejemplo 296

5-{4-[(diciclopropilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

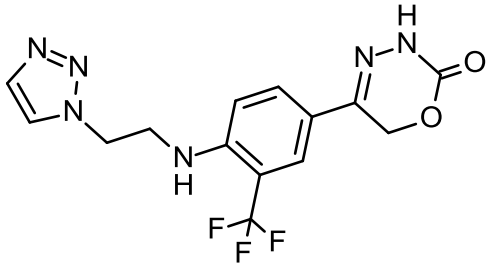


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

Ejemplo 297

5-[4-{[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

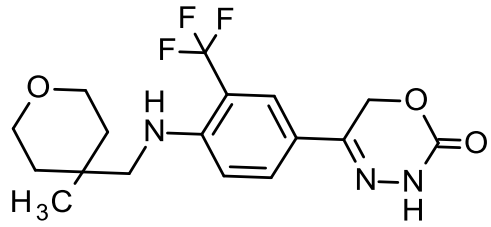


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

Ejemplo 298

5-[4-{[(4-metiloxan-4-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

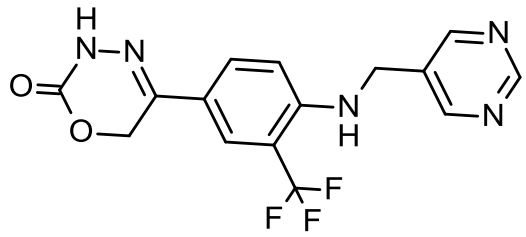


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

Ejemplo 299

5-[4-{[(pirimidin-5-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

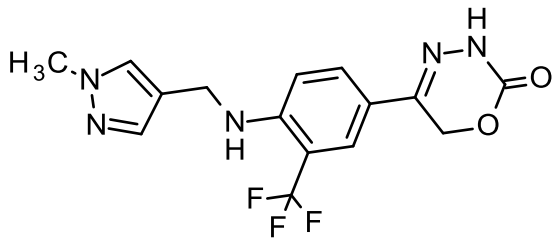


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

Ejemplo 300

5-[4-{[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

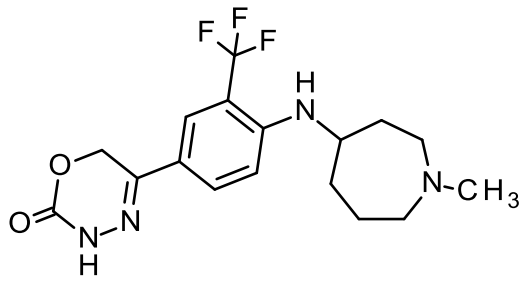


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

Ejemplo 301

5-{4-[(1-metilazepan-4-il)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

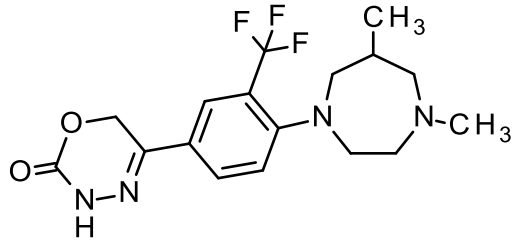


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,53 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Ejemplo 302

5-[4-(4,6-dimetil-1,4-diazepan-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

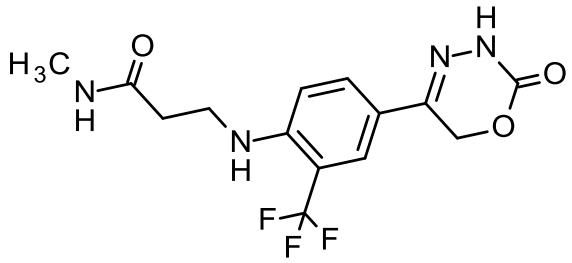


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Ejemplo 303

N-metil-N^3-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-beta-alaninamida

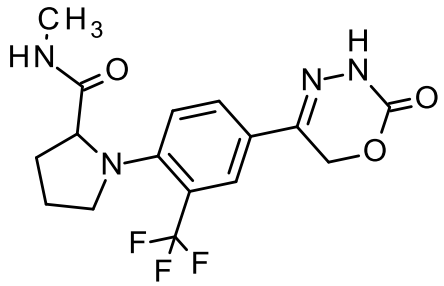


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

Ejemplo 304

N-metil-1-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]prolinamida

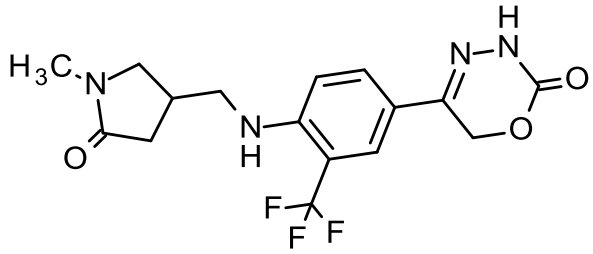


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Ejemplo 305

5-[4-{[(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

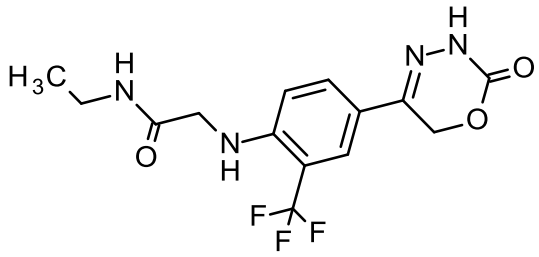


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Ejemplo 306

-etil-N^2-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]glicinamida

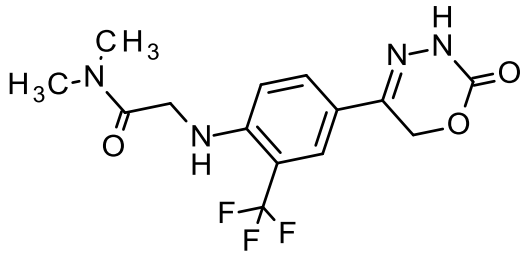


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

Ejemplo 307

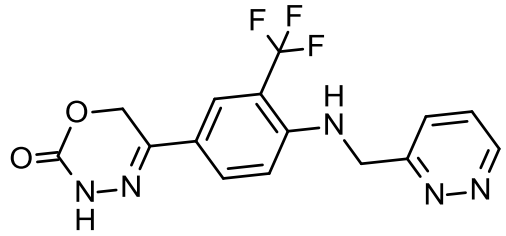
N,N-dimetil-N^2-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]glicinamida



LC-MS (Método 1): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

Ejemplo 308

5-[4-{[(piridazin-3-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

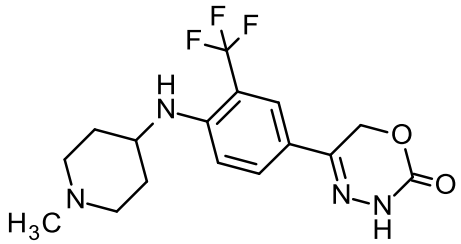


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

Ejemplo 309

5-{4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

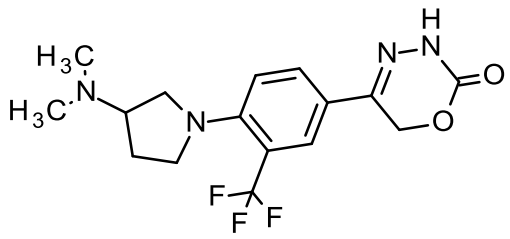


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,48 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

Ejemplo 310

5-{4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

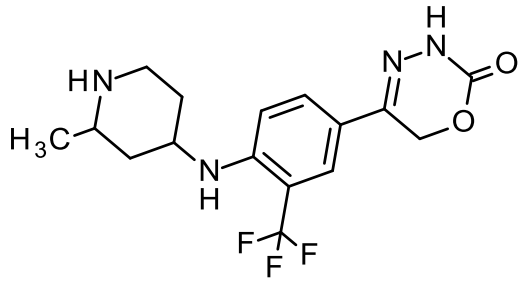


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

Ejemplo 311

5-{4-[(2-metilpiperidin-4-il)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

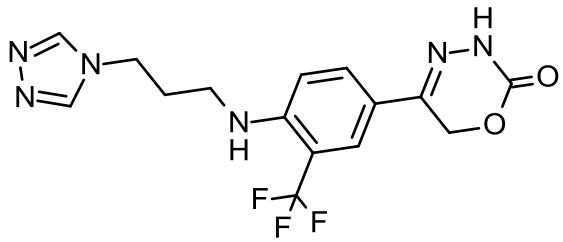


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,52 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

Ejemplo 312

5-[4-{[3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

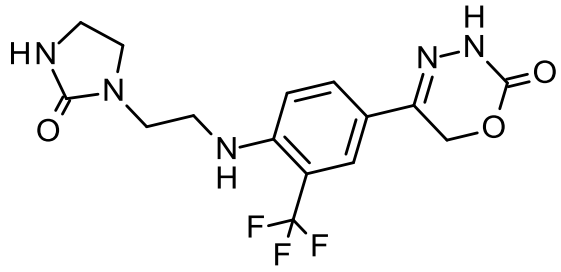


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m/z = 369 $[M+H]^+$

Ejemplo 313

5-[4-{[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

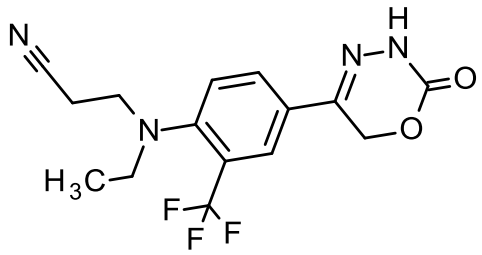


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

Ejemplo 314

3-{etil[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]amino}propanonitrilo

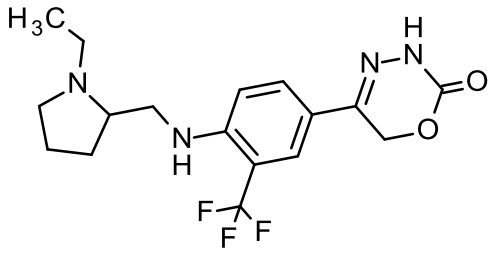


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$

Ejemplo 315

5-[4-{[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

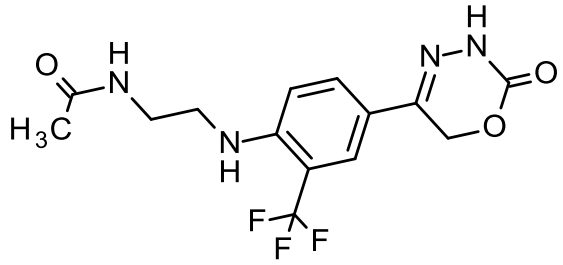


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Ejemplo 316

N-{2-[4-(2-oxo-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-5-il)-2-(trifluorometil)anilino]etil}acetamida

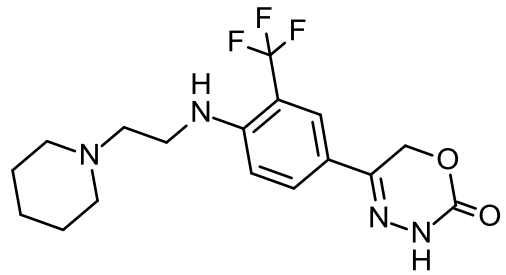


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

Ejemplo 317

5-[4-{[2-(piperidin-1-il)etil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

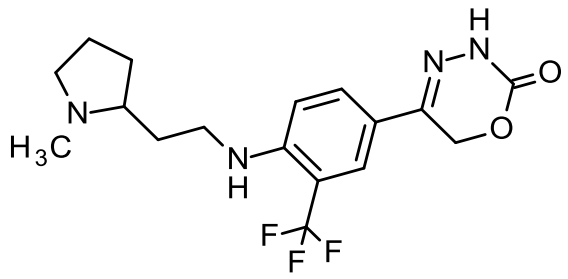


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Ejemplo 318

5-[4-{[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

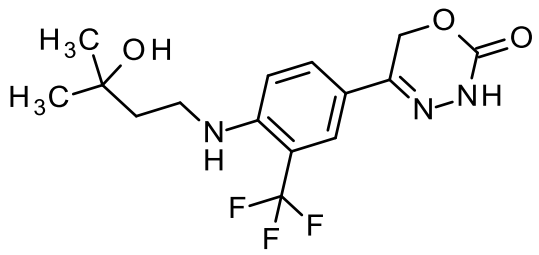


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 226 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,52 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Ejemplo 319

5-{4-[(3-hidroxi-3-metilbutil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



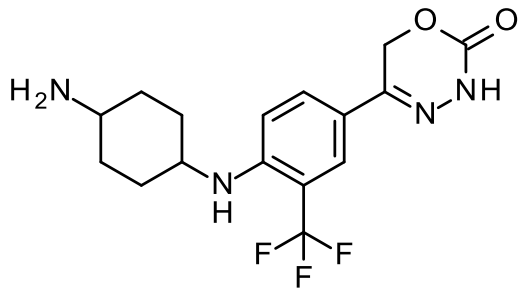
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 132 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,157 (16,00), 1,663 (0,83), 1,681 (1,79), 1,698 (0,85), 2,518 (0,61), 3,273 (0,44), 3,290 (1,02), 3,302 (1,01), 3,320 (0,55), 4,668 (3,46), 5,293 (7,07), 6,407 (0,73), 6,832 (0,98), 6,855 (1,03), 7,723 (1,11), 7,728 (1,73), 7,735 (0,96), 7,757 (0,70), 7,762 (0,56), 10,870 (2,45).

Ejemplo 320

5-[4-{[4-aminociclohexil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (mezcla de estereoisómeros)



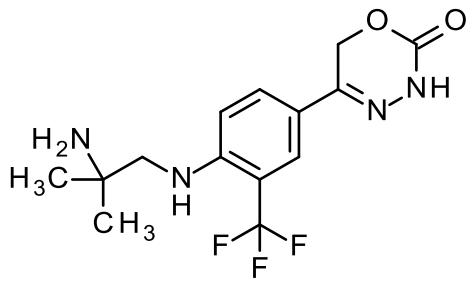
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 132 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,311 (0,95), 1,338 (1,33), 1,566 (1,33), 1,575 (1,72), 1,587 (2,17), 1,597 (2,32), 1,611 (1,90), 1,621 (1,94), 1,630 (1,54), 1,748 (1,66), 1,759 (1,27), 1,768 (1,26), 1,777 (1,14), 1,880 (0,48), 1,907 (0,51), 2,518 (2,24), 2,523 (1,56), 2,539 (0,82), 2,836 (0,86), 3,324 (1,17), 3,627 (0,62), 4,882 (0,98), 4,903 (0,97), 5,293 (4,48), 5,300 (16,00), 6,953 (1,71), 6,975 (1,87), 7,718 (0,92), 7,727 (0,59), 7,741 (6,05), 7,761 (1,52), 10,894 (0,40).

Ejemplo 321

5-{4-[(2-amino-2-metilpropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



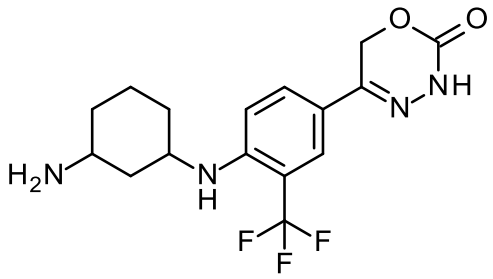
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 132 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,092 (16,00), 1,621 (0,70), 2,518 (1,01), 2,523 (0,65), 2,971 (1,78), 2,983 (1,77), 5,299 (7,03), 5,857 (0,60), 6,867 (0,81), 6,891 (0,86), 7,737 (2,42), 7,754 (0,74), 10,880 (1,18).

Ejemplo 322

5-[4-{[3-aminociclohexil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona (mezcla de estereoisómeros)



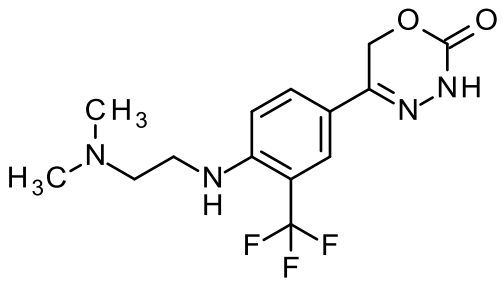
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 132 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,147 (0,69), 1,170 (0,75), 1,195 (0,50), 1,239 (0,68), 1,261 (1,15), 1,292 (1,73), 1,314 (1,43), 1,337 (1,03), 1,357 (1,07), 1,382 (0,92), 1,404 (0,64), 1,457 (0,43), 1,543 (0,46), 1,570 (0,51), 1,650 (1,16), 1,659 (1,16), 1,682 (1,98), 1,698 (2,56), 1,722 (2,08), 1,895 (1,24), 1,926 (1,16), 2,518 (2,84), 2,522 (1,75), 2,888 (0,85), 2,994 (0,41), 3,642 (0,72), 4,852 (0,43), 4,871 (0,42), 5,289 (16,00), 5,300 (5,89), 6,897 (1,75), 6,920 (1,84), 6,956 (0,72), 6,979 (0,78), 7,713 (7,13), 7,732 (2,73), 7,738 (2,60), 7,748 (0,88), 7,770 (0,58), 10,877 (0,75).

Ejemplo 323

5-[4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 132 a partir del Intermedio 66.

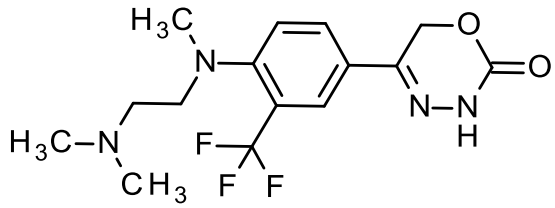
LC-MS (Método 1): R_t = 0,58 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,186 (16,00), 2,467 (0,79), 2,483 (2,15), 2,518 (0,97), 2,522 (0,61), 3,252 (0,87), 3,264 (0,85), 5,302 (5,87), 5,779 (0,49), 6,877 (0,75),

6,899 (0,78), 7,740 (0,81), 7,744 (1,20), 7,756 (0,61), 7,778 (0,50), 7,784 (0,41), 10,894 (1,17).

Ejemplo 324

5-[4-{[2-(dimetilamino)etil](metil)amino}-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



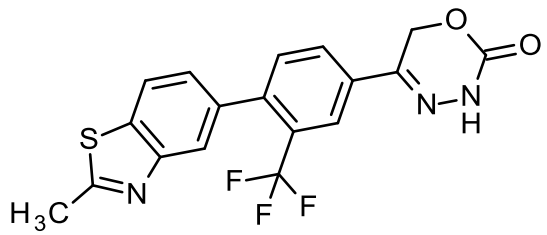
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 132 a partir del Intermedio 66.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,083 (16,00), 2,285 (0,78), 2,304 (0,89), 2,308 (0,61), 2,322 (0,99), 2,518 (0,86), 2,523 (0,55), 2,720 (5,24), 3,062 (0,75), 3,081 (0,82), 3,098 (0,69), 5,383 (5,03), 7,549 (0,60), 7,569 (0,66), 7,892 (0,42), 7,897 (0,61), 7,918 (2,09), 11,100 (0,79).

Ejemplo 325

5-[4-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 64.

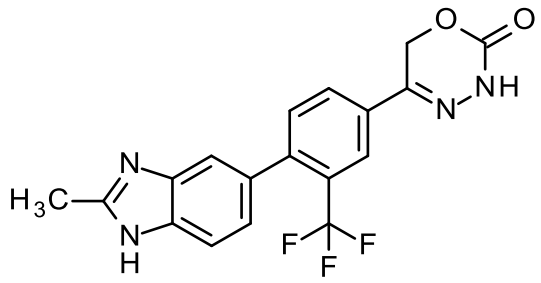
LC-MS (Método 2): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 392 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,154 (1,24), 1,171 (2,57), 1,189 (1,26), 1,987 (4,28), 2,518 (1,06), 2,523 (0,71), 2,831 (16,00), 4,017 (0,97), 4,034 (0,97), 5,489 (10,98), 7,341 (1,21), 7,344 (1,21), 7,361 (1,26), 7,364 (1,26), 7,582 (1,81), 7,603 (1,95), 7,848

(2,36), 8,029 (1,22), 8,033 (1,26), 8,049 (1,08), 8,053 (1,18), 8,112 (2,79), 8,135 (4,89), 11,257 (4,10).

Ejemplo 326

5-[4-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



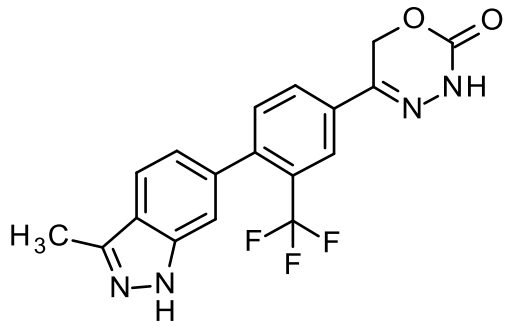
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 64.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (3,86), 2,518 (2,91), 2,523 (1,64), 5,478 (16,00), 7,042 (1,26), 7,062 (2,20), 7,083 (1,18), 7,346 (2,05), 7,430 (2,27), 7,450 (2,16), 7,471 (1,90), 7,524 (1,62), 7,540 (3,42), 7,560 (2,98), 7,988 (2,21), 8,008 (2,00), 8,101 (4,18), 11,231 (4,23), 11,235 (3,86), 12,311 (1,82), 12,342 (1,57).

Ejemplo 327

5-[4-(3-metil-1H-indazol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 64.

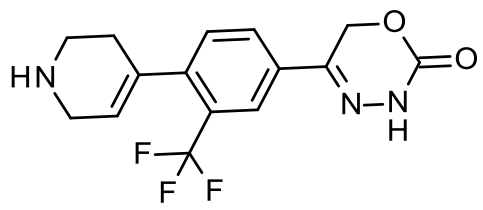
LC-MS (Método 2): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,524 (16,00), 5,486 (11,79), 5,758 (0,87), 7,007 (1,57), 7,028 (1,65), 7,371 (3,17), 7,557 (2,09), 7,578 (2,25), 7,754 (2,38), 7,774 (2,27),

8,011 (1,48), 8,015 (1,50), 8,032 (1,32), 8,035 (1,39), 8,120 (2,90), 8,123 (2,68), 11,251 (4,44), 12,748 (3,12).

Ejemplo 328

5-[4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



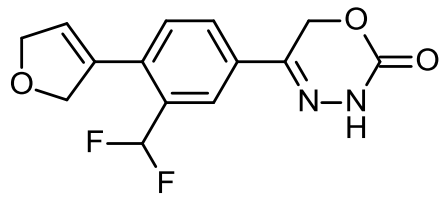
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 64.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (0,93), 2,162 (1,73), 2,518 (2,42), 2,522 (1,40), 2,539 (0,52), 2,890 (2,15), 3,362 (1,06), 3,537 (0,43), 5,418 (16,00), 5,601 (1,78), 7,409 (1,05), 7,429 (1,21), 7,916 (1,72), 7,936 (1,59), 7,982 (2,87), 11,188 (0,95).

Ejemplo 329

5-[3-(difluorometil)-4-(2,5-dihidrofuran-3-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona

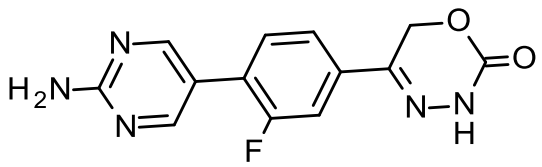


El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 198 a partir del Intermedio 77.

MS(ESIpos): m/z = 293 (M-H)+.

Ejemplo 330

5-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-fluorofenil]-3,6-dihidro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-ona



El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 3 a partir del Intermedio 65.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

SECCIÓN EXPERIMENTAL - ENSAYOS BIOLÓGICOS

Los ejemplos se evaluaron una o más veces en ensayos biológicos seleccionados. Cuando se evaluaron más de una vez, los datos se informan como valores promedio, o bien como valores medianos, en donde

- el valor promedio, también denominado "valor medio aritmético", representa la suma de los valores obtenidos dividida por el número de veces que se evalúa, y
- el valor de la media representa el número central del grupo de valores cuando estos se organizan en orden ascendente o descendente. Si el número de valores del conjunto de datos es impar, la media es el valor central. Si el número de valores del conjunto de datos es par, la media es la media aritmética de los dos valores centrales.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o valores de la media calculados mediante el uso de conjuntos de datos obtenidos de la evaluación de uno o más lotes sintéticos.

La actividad *in vitro* de los compuestos de la presente invención puede mostrarse en los ensayos siguientes:

Ensayo 1

Medición de proliferación celular

La actividad antiproliferativa de los compuestos de la fórmula general (I) se examinó in vitro en células de cáncer humano. Para este propósito, se colocaron en placas la cantidad apropiada de células (Hela: 800; SK-MEL-3: 1000; A549: 800) en placas de 384 pocillos con medio de crecimiento apropiado ((A549: DMEM/Ham's F12 (Biochrom; # FG 4815 con Glutamina estable), FCS 10% final (Biochrom; # S 0415); Hela: DMEM/Ham's F12

(Biochrom; # FG 4815 con Glutamina estable), FCS 10% final (Biochrom; # S 0415); SK-MEL-3: McCoy 5A (Biochrom; # F 1015), FCS 10% final (Biochrom; # S 0415), L-Alanil-L-Glutamina final: 2 mM, (Biochrom; # K 0302)) y se incubaron a 37 ºC durante la noche. Después de 24 horas, las células en una placa (placa de 0 h) se trataron con 30 µl/cavidad de solución CTG (Promega Cell Titer Glo (catálogo # G755B y G756B)) y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos y se midió la luminiscencia mediante un VICTOR V (Perkin Elmer), para determinar la viabilidad celular al comienzo del tratamiento. Las células en la placa de prueba se trataron con los compuestos de la fórmula general (I) y se incubaron a 37 ºC durante 72 horas. Los compuestos se añadieron a las células por medio de un dispensador digital HP D300 en una serie de dilución de 10 etapas en 2,5 veces que generalmente comienza a una concentración máxima del fármaco final de 100 nM. Como control, las células se trataron con vehículo (DMSO al 0,3% de concentración final). Después de 72 horas, las células se trataron con 30 µl/cavidad de solución CTG (Promega Cell Titer Glo (catálogo # G755B y G756B)) y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos y se midió la luminiscencia mediante un VICTOR V (Perkin Elmer), para determinar la viabilidad celular al final del tratamiento. Se determinó el efecto porcentual sobre el crecimiento celular y el IC50 del mismo para cada sustancia de prueba usando los valores de la placa de 0 h (= inhibición máxima) y el control de DMSO (= inhibición mínima). Los valores de IC50 se calcularon usando un ajuste de 4 parámetros.

Tabla 2: Valores de IC_{50} de antiproliferación de varios ejemplos *in vitro* en diferentes líneas celulares

Ejemplo (Intermedio, donde corresponda)	**HeLa**	**SK-MEL-3**	**IGR37**
	IC_{50} [nM]	IC_{50} [nM]	IC_{50} [nM]
	(cáncer de cuello uterino)	(melanoma)	(melanoma)
1	2	3	
3	3	7	
4	7	16	
5	3	5	
6	5	9	
7	5	13	
8	6	18	16
9	15	33	

Ejemplo (Intermedio, donde corresponda)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
10	15	43	
11	19	49	
13	27	82	
15	8	16	
17	7	17	
18	18	74	
20	15	41	
21	15	>67	
23	45	>100	
24	55	>100	
25-1	2	3	
25-2	3	5	
26	9	29	
27	2	6	
29	46	>100	
30	1	4	
31	4	11	14
32	5	7	
33	6	10	
34	3	765	
36	23	39	
37	37	12	
38	83	>100	
39	4	6	
40	5	7	
41	10	21	
42	55	64	
43	34	48	
44	14	9	
45	3	4	
47	2	2	
48	8	16	
49	6	13	
50	81	19800	

Ejemplo (Intermedio, donde corresponda)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
51	30	49	
53	36	13000	
54	1	3	
55	7	14	
56	5	10	
58	40	64	
59	18	38	
60	13	20	
61	10	16	
62	6	14	
63	1	3	
64	17	41	
65	2	3	
66	2	3	
67	3	5	
68	4	6	
69	1	1	
70	15	29	
71	20	38	
72	2	5	
74	11	23	
76	6	13	13
77	8	16	
78	10	21	
79	12	25	
80	2	6	
81	4	9	
82	4	9	
83	3	6	
84	19	48	
85	7	13	
86	6	25	
87	10	32	
88	2	6	

Ejemplo (Intermedio, donde corresponda)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
89	2	5	
90	16	30	
91	14	17	
92	2	4	4
93	7	13	
94	16	36	
96	18	40	
97	5	8	
98	5	8	
99	5	11	
100	5	9	
101	2	4	
102	23	40	
103	3	6	
105	8	15	
106	9	16	
107	6	12	
108	6	13	
109	4	9	
110	8	14	
111	2	4	
112	6	10	
113	2	6	
114	4	7	
115	4	7	
116	16	35	
117	5	9	
118	3	6	
119	5	7	
120	0,3	1	
121	5	10	12
126	1	1	2
131	2	6	
132	16	38	

Ejemplo (Intermedio, donde corresponda)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
133	32	51	
134	12	26	
135	1	3	3
136	0,3	1	
137	1	3	
138	7	19	
139	14	29	40
140	1	1	
141	2	3	
142	3	4	
143	15	30	
144	6	13	
145	27	47	
146	1	2	2
147	22	39	
148	53	>100	
149	2	4	
150	2	5	
151	5	5	
152	21	56	
153	4	7	
154	2	4	
155	9	17	
156	55	68	
157	44	71	
158	22	40	
159	11	22	
160	27	47	
161	6	10	12
162	4	7	
163	8	14	
164	6	8	
165	1	1	1
166	1	1	1

Ejemplo (Intermedio, donde corresponda)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
167	4	6	
168	14	25	
169	20	32	
170	27	40	
171	18	31	
172	37	48	
173	15	27	
174	1	1	1
175	6	3	
176	2	4	
177	12	17	
178	13	19	
179	8	15	
180	36	48	
181	3	6	
182	39	54	
183	15	22	
184	5	6	
185	4	6	
187	23	40	
188	22	38	
189	6	12	
190	0,2	0,4	0,4
191	0,4	1	1
192	2	6	7
193	5	9	
195	2	5	
196	15	31	33
197	5	10	
198	6	14	
199	2	5	
200	10	22	
201	3	9	
202	5	12	

Ejemplo (Intermedio, donde corresponda)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
203	1	2	
204	1	2	
205	4	5	
206	0,5	1	
207	9	14	
208	5	7	
209	7	7	
210	6	8	
211	2	2	
212	1	2	
213	14	21	
214	1	2	
215	2	3	
216	6	7	
217	14	16	
218	3	4	
219	8	13	
220	6	14	
221	1	2	
222	1	1	
223	6	9	
224	2	3	
225	3	5	
226	1	2	2
227	1		
228	7		
229	1		
230	7		
231	2		
232	2	5	4
233	8		
234	2		
235	4		
236	4		

Ejemplo (Intermedio, donde corresponda)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
237	0,4		
238	7		
239	0,3	1	1
240	3	12	10
241	6		
242	2		
243	6		
244	3		
245	3		
246	12		
247	10		
248	6		
249	1		
250	2		
251	2	5	4
252	1		
253	1	40	5
254	2		
255	5		
256	37	63	
257	6	9	
258	3	6	
259	1	3	
260	1	3	
261	38	>100	
262	2	5	
263	9	32	
264	2	2	
265	2	5	7
266	19	35	65
267	2	5	7
268	1	3	
269	6	17	24
270	9	15	

Ejemplo (Intermedio, donde corresponda)	**HeLa**	**SK-MEL-3**	**IGR37**
271	1	3	
272	1	1	
273	1	1	
274	19	31	
275	5	7	
276	27	49	50
277	0,3	1	1
278	58	80	
279	1	2	2
280	0,1	0,4	0,4
Intermedio 64	29	53	
Intermedio 66	56	>100	
Intermedio 72	78	260	
Intermedio 73	58	>100	
Intermedio 74	6	11	
Intermedio 75	22	45	
Intermedio 76	40	75	
Intermedio 77	40	65	
Intermedio 78	8	20	
Intermedio 67	>100	>100	
12	20	58	
14	49	64	
22	26	51	
28	14	28	
35	39	25	
46	21	34	
52	48	>100	
73	25	46	
75	22	44	
95	33	>100	
104	37	17	
127	>100	>100	
128	>100	>100	
129	>100	>100	

Ejemplo (Intermedio, donde corresponda)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
130	>100	25600	
186	61	71	
281	12		
282	13		
283	13		
284	14		
285	14		
286	23		
287	23		
288	26		
289	26		
290	32		
291	35		
292	43		
293	43		
294	45		
295	47		
296	59		
297	59		
298	62		
299	69		
300	90		
301	>100		
302	>100		
303	>100		
304	>100		
305	>100		
306	>100		
307	>100		
308	>100		
309	>100		
310	>100		
311	>100		
312	>100		

Ejemplo (Intermedio, donde corresponda)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
313	>100		
314	>100		
315	>100		
316	>100		
317	>100		
318	>100		
319	61	>100	
320	>100	>100	
321	>100	54	
322	>100	>100	
323	>84	>100	
324	>100	>100	
325	>100	>100	
326	>100	>100	
327	>100	>100	
328	47	>100	
329	41	64	
330	>100	>100	

Por lo tanto, un aspecto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula (I) para el tratamiento del cáncer de cuello uterino.

Otro aspecto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula (I) para el tratamiento de cáncer de piel, en especial melanoma.

Otro aspecto adicional de la invención es el uso de compuestos de la fórmula (I), para el tratamiento de cáncer de piel, en especial melanoma y cáncer de cuello uterino.

Otro aspecto son los compuestos de la fórmula (I) que inhiben eficazmente la proliferación de células tumorales (*por ejemplo*, en células HeLa) con valores de IC_{50} de < 100 nM.

Tabla 3-1: Valores de IC_{50} de antiproliferación de varios ejemplos *in vitro* en diferentes líneas celulares

	Ejemplo	31	92	139	146	267	269	277
Línea celular		IC_{50} [nM]						
Mama	Hs 578T	>100	31	>100	28	34	66	>100

Eritroleucemia	HEL 92.1.7	47	9	>100	13	26	44	>100
Glioblastoma	DK-MG	39	17	61	12	18	49	>100
Glioblastoma	DBTRG-05-MG	56	18	>100	14	35	50	>100
Melanoma	CHL-1	28	11	58	8	16	47	>100
Melanoma	A-2058	51	18	>100	16	40	61	>100
Teratocarcinoma de ovario	PA-1	39	17	>100	12	44	49	>100

Tabla 3-2: Valores de IC_{50} de antiproliferación de varios ejemplos *in vitro* en diferentes líneas celulares

	Ejemplo	**1**	**3**	**4**	**7**	**8**	**135**
Línea celular		IC_{50} [nM]					
Astrocitoma	H4	30	25	47	44	50	
Mama	Hs 578T		29				
Eritroleucemia	HEL 92.1.7	20	25				
Glioblastoma	DK-MG		21				
Pulmón	NCI-H1734	19	13	40	26	42	
Melanoma	IGR-1	89	99				>100
Melanoma	CHL-1		9				
Melanoma	HMCB	19	26				13
Melanoma	COLO741						1
Melanoma	C32						15
Melanoma	A-2058						24
Teratocarcinoma de ovario	PA-1		22				

Ensayo 2

Medición de proliferación celular

La actividad antiproliferativa de los compuestos de la fórmula general (I) se examinó in vitro en células de cáncer humano. Para este propósito, se colocaron en placas de 384 pocillos con medio de crecimiento apropiado 500 células, incluidas células HeLa, células

A2058, células DU145, células HMCB, células IGR37, células NCIH1734, células OSRC2, o células 750, incluidas células CAL51, células COLO741, células DBTRG05MG, células DKMG, células G292CLONEA141B1, células GB1, células HEL, células HEL9217, células JHUEM1, células L3.3, células LI7, células TE4, o células 1000, incluidas células 8505C, células HUT78, células NCIH1563, células NCIH2122, células NCIH2172, células RVH421, células SKMEL3, o células 1500, incluidas células C32, células HS578T, células JHOM1, células NCIH196, células OVKATE, y se incubaron a 37 ºC durante la noche. Después de 24 horas, las células en la placa de prueba se trataron con los compuestos de la fórmula general (I) y se incubaron a 37 ºC durante 72 horas. Los compuestos se añadieron a las células por medio de un dispensador digital HP D300 en una serie de dilución de 10 (o más) etapas. Como control, las células se trataron con vehículo (DMSO al 0,3% de concentración final). Después de 72 horas, las células se trataron con 20 µl/pocillo de 50% de solución CTG en PBS (Promega Cell Titer Glo (catálogo # G755B y G756B)) y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos y se midió la luminiscencia mediante un VICTOR V (Perkin Elmer), para determinar la viabilidad celular al final del tratamiento. Se determinó el efecto porcentual sobre el crecimiento celular y el IC_{50} que deriva del mismo para cada sustancia de prueba usando los valores de los pocillos no tratados (= porcentaje de viabilidad). Los valores de IC_{50} se calcularon usando un ajuste de 4 parámetros.

Tabla 4: Valores de IC_{50} de antiproliferación de varios ejemplos *in vitro* en diferentes líneas celulares

		Número de ejemplo		
Ejemplo		**135**	**146**	**265**
Línea celular		IC_{50} [nM]		
Mama, carcinoma ductal	HS578T	33	20	116
Mama NS	CAL51		37	
Cuello uterino	HeLa	2	2	5
Glioma_astrocitoma	DKMG	22	13	59
Adenocarcinoma de pulmón	NCIH1563	18		46
Adenocarcinoma de pulmón	NCIH2122		3	
Carcinoma pulmonar de células no pequeñas	H2172	38	37	101

Carcinoma pulmonar de células pequeñas	H196	150	32	355
Melanoma	A2058	38	25	96
Melanoma	C32	58	52	132
Melanoma	RVH421	140	47	262
Melanoma	SKMEL3	5	3	10
Carcinoma de células escamosas de esófago	TE4	15		41
Adenocarcinoma de ovario	JHOM1		8	
Páncreas NS	L3.3	82	15	312
Próstata NS	DU145		14	

Por lo tanto, un aspecto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula (I) para el tratamiento del cáncer cerebral (especialmente glioma, más específicamente glioblastoma, astrocitoma), cáncer de mama (especialmente carcinoma ductal y adenocarcinoma), cáncer de cuello uterino, LMA (especialmente eritroleucemia), cáncer de pulmón (especialmente adenocarcinoma NSCLC y SCLC), cáncer de piel (especialmente melanoma), cáncer de esófago (especialmente carcinoma de células escamosas), cáncer de ovario (especialmente teratocarcinoma, adenocarcinoma), cáncer de páncreas y cáncer de próstata.

Ensayo 3

Modelos de xenotrasplantes in vivo

Las actividades antitumorales de los compuestos de los ejemplos 135 y 146 se examinaron en modelos de xenotrasplantes murinos de cáncer humano. Para este propósito, a los ratones se les implantaron por vía subcutánea células tumorales. Los animales con un tamaño tumoral medio de 20-40 mm^2 se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento y control (al menos n=10 animales/grupo) y el tratamiento comenzó con el vehículo solo o con el compuesto respectivo (formulación: 90%de PEG400/10% de etanol; ruta de aplicación: (“p.o.”), por vía oral). El volumen de aplicación oral fue de 10 ml/kg. En el caso de los tratamientos de dos veces al día, el intervalo de tiempo entre dos aplicaciones por día fue de 6-7 horas. El tamaño del tumor y el peso corporal se determinaron al menos semanalmente. El área del tumor se detectó por medio de un calibrador electrónico [longitud (mm) x ancho (mm)]. El experimento finalizó cuando el estudio llegó al punto final ético predeterminado en función de las regulaciones de bienestar animal alemanas y europeas. La eficacia antitumoral in vivo se presenta como relación T/C al final del estudio (Tratamiento/Control, peso tumoral medio del grupo de

tratamiento/peso tumoral medio del grupo control) en la Tabla 8. Un compuesto que tiene un T/C por debajo de 0,5 se define como activo (es decir, eficaz). El análisis estadístico se evaluó mediante el software SigmaStat. Se realizó un análisis de varianza de una vía y las diferencias con el control se compararon mediante un procedimiento de comparación por pares (método de Dunn).

Los compuestos de los ejemplos 135 y 146 mostraron una potente eficacia antitumoral en diferentes modelos de xenoinjertos de tumores humanos después del tratamiento de monoterapia. Específicamente, el ejemplo de compuesto 135 y/o el ejemplo 146 resultaron eficaces en la reducción del área tumoral en cáncer de cuello uterino, teratocarcinoma de ovario, LMA y melanoma.

Tabla 5: Actividad antitumoral del compuesto del ejemplo 135, compuesto del ejemplo 146 y del compuesto del ejemplo 265 en diferentes modelos de xenoinjerto de cáncer humano en ratones

Modelo de xenoinjerto	Línea celular aislada del paciente con	Ejemplo	Dosis y esquema	T/C
IGR-37	Melanoma	146	10 mg/kg 2QD p.o.	0,05*
IGR-37	Melanoma	135	10 mg/kg 2QD p.o.	0,06*
HEL92.1.7	LMA	146	40 mg/kg 2QD p.o.	0,08*
HeLa	Cáncer de cuello uterino	146	5 mg/kg 2QD p.o.	0,08*
A2058	Melanoma	146	10 mg/kg 2QD p.o.	0,23*
PA-1	Teratocarcinoma de ovario	146	20 mg/kg 2QD p.o.	0,49*
PA-1	Teratocarcinoma de ovario	135	5 mg/kg 2QD p.o.	0,63
IGR-37	Melanoma	265	10 mg/kg 2QD p.o.	0,27*

* P <0,05 tratamiento frente al control al final del estudio

T/C = relación del peso medio final del tumor del grupo de tratamiento frente al peso medio final del tumor del grupo de control

La abreviatura 2QD significa dos veces por día, p.o. significa por vía oral.

Ensayo 4

Procedimiento para la inhibición de la enzima de PDE3A

El sistema de Ensayo de Proximidad de Centelleo 3H-cAMP (SPA, Perkin Elmer) disponible en el comercio se utilizó para estudios de inhibición de enzimas. Para determinar el efecto *in vitro* de compuestos ejemplares sobre las reacciones de PDE3A, se colocaron 2 µl de la solución del compuesto ejemplar respectivo en DMSO (diluciones en serie) en pocillos de placas de microtitulación (Isoplate-96/200W; Perkin Elmer). Se añadieron 50 µl de una dilución del extracto de células de PDE3A a partir de células Sf9 que sobreexpresan PDE3A humana de longitud completa (SB Drug Discovery, Reino Unido) en tampón A (50 mM de Tris/HCl a pH 7,5, 8,3 mM de $MgCl_2$, 1,7 mM de EDTA, 0,2% de BSA). La dilución del extracto de células de PDE3A se eligió de manera que la cinética de reacción fuera lineal y se consumiera menos del 70% del sustrato (dilución normal 1:5000). La reacción se inició mediante la adición de 50 µl (0,025 µCi) de 1:2000 en tampón A sin sustrato diluido con BSA [8-3H] adenosina 3',5'-fosfato cíclico (1 µCi/µl; Perkin Elmer). Después de la incubación a temperatura ambiente durante 60 minutos, la reacción se detuvo mediante la adición de 25 µl de una suspensión que contenía 18 mg/ml de perlas de proximidad de centelleo de itrio (Perkin Elmer) en agua. Las placas de microtitulación se sellaron y se midieron en un contador de centelleo Microbeta (PerkinElmer Wallac). Los valores de IC_{50} se determinaron a partir de curvas sigmoidales al representar el porcentaje de actividad de PDE3A frente a la concentración de compuesto log.

Ensayo 5

Inhibición de la enzima PDE3B

El sistema de Ensayo de Proximidad de Centelleo 3H-cAMP (SPA, Perkin Elmer) disponible en el comercio se utilizó para estudios de inhibición de enzimas. Para determinar el efecto *in vitro* de compuestos ejemplares sobre las reacciones de PDE3B, se colocaron 2 µl de la solución del compuesto ejemplar respectivo en DMSO (diluciones en serie) en pocillos de placas de microtitulación (Isoplate-96/200W; Perkin Elmer). Se añadieron 50 µl de una dilución del extracto de células de PDE3B a partir de células Sf9 que sobreexpresan PDE3B humana de longitud completa (SB Drug Discovery, Reino Unido) en tampón A (50 mM de Tris/HCl a pH 7,5, 8,3 mM de $MgCl_2$, 1,7 mM de EDTA, 0,2% de BSA). La dilución del extracto de células de PDE3B se eligió de manera que la cinética de reacción fuera lineal y se consumiera menos del 70% del sustrato (dilución normal 1:6000). La reacción se inició mediante la adición de 50 µl (0,025 µCi) de 1:2000 en tampón A sin sustrato diluido con BSA [8-3H] adenosina 3',5'-fosfato cíclico (1 µCi/µl;

Perkin Elmer). Después de la incubación a temperatura ambiente durante 60 minutos, la reacción se detuvo mediante la adición de 25 µl de una suspensión que contenía 18 mg/ml de perlas de proximidad de centelleo de itrio (Perkin Elmer) en agua. Las placas de microtitulación se sellaron y se midieron en un contador de centelleo Microbeta (PerkinElmer Wallac). Los valores de IC50 se determinaron a partir de curvas sigmoidales al representar el porcentaje de actividad de PDE3B frente a la concentración de compuesto log.

Un aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I) que inhiben eficazmente la proliferación de células tumorales con valores de IC_{50} de < 100 nM en, *por ejemplo* células HeLa, mientras que los valores de IC_{50} para la inhibición enzimática de PDE3A o PDE3B son a menudo > 2,5 veces superiores a los valores de IC_{50} para la proliferación de células tumorales.Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I) que inhiben eficazmente la proliferación de células tumorales con valores de IC_{50} de < 100 nM en, *por ejemplo* células HeLa, mientras que los valores de IC_{50} para la inhibición enzimática de PDE3A o PDE3B son a menudo > 10 veces superiores a los valores de IC_{50} para la proliferación de células tumorales.Un aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I) que inhiben eficazmente la proliferación de células tumorales con valores de IC_{50} de < 100 nM en, *por ejemplo* células HeLa, mientras que los valores de IC_{50} para la inhibición enzimática de PDE3A o PDE3B son a menudo > 30 veces superiores a los valores de IC_{50} para la proliferación de células tumorales.

Tabla 6: Inhibición de PDE3A y PDE3B

Ejemplo/Intermedio	PDE3A IC_{50} [nM]	PDE3B IC_{50} [nM]
1	275	173
3	285	197
4	203	154
5	139	97
6	100	110
7	220	170
8	210	243
9	440	240
10	220	230
11	84	65
13	110	44
15	110	110

17	25	17
18	450	220
20	200	100
21	175	185
23	380	270
24	180	110
25-1	44	22
25-2	17	15
26	700	270
27	75	110
29	300	160
30	99	79
31	310	603
32	67	110
33	65	80
34	100	100
36	280	320
37	150	130
38	210	260
39	72	75
40	42	39
41	31	31
42	170	250
43	96	85
44	190	200
45	43	34
47	53	33
48	240	240
49	230	190
50	260	210
51	>1000	>1000
53	580	390
54	100	89
55	280	250
56	180	80
58	310	570

59	150	250
60	270	510
61	230	320
62	85	180
63	31	33
64	221	193
65	25	30
66	65	95
67	47	63
68	81	152
69	31	47
70	75	170
71	>1000	>1000
72	74	180
74	42	100
76	225	250
77	33	83
78	29	48
79	29	71
80	34	87
81	130	270
82	200	320
83	100	250
84	150	320
85	33	78
86	84	210
87	81	230
88	110	250
89	110	140
90	43	100
91	68	85
92	68	130
93	50	100
94	91	280
96	50	110
97	65	130

98	100	120
99	88	100
100	48	66
101	28	39
102	170	280
103	66	140
105	48	100
106	120	240
107	150	160
108	26	22
109	46	32
110	100	140
111	72	81
112	170	230
113	210	215
114	92	100
115	92	100
116	79	76
117	77	95
118	60	64
119	36	13
120	6	4
121	150	299
126	12	8
131	32	42
132	260	450
133	>1000	>1000
134	270	580
135	87	50
136	32	27
137	52	88
138	150	200
139	140	310
140	58	80
141	13	27
142	25	47

143	38	83
144	55	100
145	240	410
146	40	80
147	140	310
148	190	210
149	163	132
150	240	250
151	69	159
152	63	76
153	15	26
154	70	120
155	92	110
156	440	650
157	>1000	>1000
158	500	720
159	>1000	>1000
160	>1000	>1000
161	66	49
162	210	120
163	35	51
164	300	200
165	77	66
166	69	42
167	34	66
168	170	220
169	180	240
170	190	180
171	150	210
172	290	520
173	58	58
174	27	16
175	26	24
176	37	35
177	160	130
178	140	130

179	140	110
180	250	250
181	74	77
182	220	260
183	200	170
184	66	57
185	49	48
187	81	100
188	90	100
189	190	200
190	38	25
191	48	57
192	320	120
193	195	215
195	58	77
196	810	790
197	650	803
198	170	130
199	210	200
200	34	66
201	86	77
202	76	63
203	37	88
204	80	110
205	53	123
206	15	20
207	74	180
208	110	140
209	275	533
210	140	363
211	29	54
212	26	24
213	68	71
214	59	73
215	66	100
216	103	167

217	65	210
218	35	89
219	58	97
220	90	131
221	28	56
222	76	120
223	140	100
224	165	200
225	45	220
226	128	187
227	13	9
228	400	920
229	82	67
230	58	100
231	100	110
232	145	145
233	86	250
234	78	73
235	170	180
236	45	54
237	120	140
238	88	300
239	27	26
240	180	260
241	66	130
242	92	130
243	48	100
244	120	150
245	75	100
246	95	210
247	65	180
248	61	140
249	100	110
250	120	120
251	61	97
252	110	86

253	190	155
254	45	31
255	100	76
256	240	480
257	75	120
258	41	130
259	34	110
260	48	170
261	550	600
262	18	20
263	50	46
264	75	112
265	657	383
266	>1000	930
267	145	185
268	138	110
269	695	790
270	55	170
271	27	25
272	19	10
273	44	53
274	300	400
275	29	64
276	79	240
277	100	87
278	>1000	>1000
279	20	23
280	11	9
Intermedio 64	610	490
Intermedio 66	>1000	>1000
Intermedio 72	320	400
Intermedio 73	720	>1000
Intermedio 74	34	100
Intermedio 75	240	710
Intermedio 76	375	130
Intermedio 77	150	330

Intermedio 78	140	180
Intermedio 67	6	7
12	31	30
14	63	71
22	52	33
28	31	40
35	79	75
46	27	17
52	65	30
73	18	41
75	31	78
95	37	79
104	35	58
127	78	31
128	280	270
129	970	770
130	200	160
319	70	180
320	76	220
321	290	500
322	580	780
323	>280	>910
324	>1000	>1000
325	56	150
326	17	30
327	11	16
328	74	91
329	100	93

Ensayo 6

Procedimiento para crio Hepatocitos humanos:

Investigación de la estabilidad metabólica in vitro en hepatocitos humanos crioconservados (incluido cálculo del aclaramiento (CL) sanguíneo hepático in vivo y la biodisponibilidad oral máxima (Fmax))

Los hepatocitos crioconservados (*por ejemplo*, adquiridos en Celsis InVitro Technologies) se descongelaron brevemente, se lavaron con 45 ml de medio GROTH precalentado in vitro y se centrifugaron durante 5 minutos a 50xg. El sedimento celular se volvió a suspender en 5 ml de Krebs-Henseleit Butter (KHB). La viabilidad celular se determinó por exclusión con azul tripano.

Para el ensayo de estabilidad metabólica, se distribuyeron células hepáticas en WME que contenía 5% de FCS en viales de vidrio a una densidad de 1.0 × 106 de células vitales/ml. El compuesto de prueba se añadió a una concentración final de 1 µM. Durante la incubación, las suspensiones de hepatocitos se agitaron continuamente a 580 rpm y se tomaron alícuotas a los 2, 8, 16, 30, 45 y 90 minutos, a lo que se añadieron inmediatamente volúmenes iguales de metanol frío. Las muestras se congelaron a -20 ºC durante la noche, después se centrifugaron posteriormente durante 15 minutos a 3000 rpm y el sobrenadante se analizó con un sistema de HPLC Agilent 1290 con detección por LCMS/MS.

La vida media de un compuesto de prueba se determinó a partir del gráfico de tiempo de concentración. A partir de la vida media, se calcularon los aclaramientos intrínsecos. Junto con los parámetros adicionales flujo sanguíneo hepático, se cuentan la células hepáticas in vivo e in vitro. Se calculó el aclaramiento (CL) sanguíneo hepático in vivo y la biodisponibilidad oral máxima (Fmax). El aclaramiento sanguíneo hepático in vivo (CL sanguíneo) y la biodisponibilidad oral máxima (Fmax) se calcularon usando las siguientes fórmulas: CL'intrínseco [ml/(min*kg)] = kel [1/min] / ((nº de células/ volumen de incubación [ml]) * fu,inc) * (nº de células/ peso hepático [g]) * (peso hepático específico [hígado g /kg de peso sanguíneo]); CL sanguíneo bien agitado [L/(h*kg)] = (QH [L/(h*kg)] * fu,sanguíneo* CL'intrínseco [L/(h*kg)]) / (QH [L/(h*kg)] + fu,sanguíneo* CL'intrínseco [L/(h*kg)]); Fmax = 1-CLsanguíneo / QH y usando los siguientes valores de parámetro: Flujo de sangre hepática – 1,32 L/h/kg humano; peso específico del hígado – 21 g/kg peso corporal; células hepáticas in vivo- 1,1 x 10^8 células/g hígado, células hepáticas in vitro – 1,0 x 10^6/ml.; fu,inc y fu, la sangre se toma como 1.

Tabla 7: Resultados de la prueba de crio hepatocitos humanos

Ejemplo	Fmax [%]	Cl sanguíneo [L/h/kg]
1	82	0,24
3	70	0,39
4	100	<0,01
7	75	0,33
9	85	0,19
31	52	0,64
71	86	0,19
76	80	0,27
111	76	0,32
121	90	0,13
135	26	0,98
140	61	0,51
146	60	0,53
161	59	0,55
162	53	0,62
165	33	0,88
190	32	0,90
195	100	<0,01
198	67	0,44
199	29	0,94
203	54	0,61
224	74	0,35
256	95	0,07
260	35	0,86
265	61	0,51
267	80	0,27
268	78	0,30
269	69	0,41
270	100	<0,01
281	35	0,85

Ensayo 7

Farmacocinética in vivo en no roedores (por ejemplo, perros)

Para experimentos farmacocinéticos *in vivo*, se administraron compuestos de prueba a no roedores (*por ejemplo*, perros Beagle hembra) por vía intravenosa (i.v.) a dosis de 0,1 a 1 mg/kg e intragástricamente (i.g.) a dosis de 0,3 a 3 mg/kg formuladas como soluciones usando solubilizantes tales como *por ejemplo* PEG400 en cantidades bien toleradas y se administran generalmente como infusión a corto plazo (15 minutos).

Se tomaron muestras de sangre, *por ejemplo* a los 2 min, 8 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la administración de la vena safena. Según de la semivida esperada, se tomaron muestras adicionales en puntos temporales posteriores (*por ejemplo*, 48 horas, 72 horas).

Para la farmacocinética después de la administración intragástrica, los compuestos de prueba se administraron intragástricamente a no roedores en ayunas (*por ejemplo*, perros). Se tomaron muestras de sangre, *por ejemplo* a los 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la dosificación. Según de la semivida esperada, se tomaron muestras adicionales en puntos temporales posteriores (*por ejemplo*, 48 horas, 72 horas). La sangre se recolectó en tubos de Heparina de Litio (Monovette®, Sarstedt) y se centrifugó durante 15 minutos a 3000 rpm. Se tomó una alícuota pequeña (*por ejemplo*, 100 µl) del sobrenadante (plasma) y se precipitó mediante la adición de una alícuota de acetonitrilo enfriado en hielo (*por ejemplo*, de 400 µl) y se congeló a -20 ºC durante la noche. Las muestras se descongelaron posteriormente y se centrifugaron a 3000 rpm, 4 ºC durante 20 minutos. Se tomaron alícuotas de los sobrenadantes para pruebas analíticas usando un sistema Agilent HPLC con detección LCMS/MS. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante análisis no compartimental utilizando un software de cálculo farmacocinético.

Los parámetros farmacocinéticos derivados de los perfiles de concentración-tiempo después de la vía intravenosa: Depuración plasmática: Depuración plasmática total del compuesto de prueba (en L/kg/h); depuración sanguínea: Depuración sanguínea total del compuesto de prueba: Depuración plasmática *Cp/Cb (abreviatura: CLp; en L/kg/h) con Cp/Cb que es la proporción de concentraciones en plasma y sangre.

Los parámetros farmacocinéticos se calculan de los perfiles de concentración-tiempo después de la vía intragástrica: Cmax: Concentración plasmática máxima (en mg/L); Cmaxnorm: Cmax dividida por la dosis administrada (en kg/L); Tmax: Tiempo en el que se observó la Cmax (en h). Los parámetros se calcularon a partir de los perfiles de tiempo de concentración por vía intravenosa y gástrica: AUCnorm: Área bajo la curva de tiempo de concentración desde t = 0h hasta el infinito (extrapolado) dividida por la dosis administrada (en kg * h/L); AUC (0-tlas)norm: Área bajo la curva de tiempo de concentración desde t =

0h hasta el último punto de tiempo para el cual las concentraciones plasmáticas podrían medirse dividido por la dosis administrada (en kg * h/L); t1/2: vida media terminal (en h); F: biodisponibilidad oral: AUCnorm después de la administración intragástrica dividido por AUCnorm después de la administración intravenosa (en %).

Tabla 8: Resultados de la prueba farmacocinética *in vivo*

Ejemplo	Aclaramiento sanguíneo en perro [L/h/kg]
3	2,39
31	0,49
135	0,49
146	2,84

Ensayo 8

Farmacocinética in vivo en roedores (por ejemplo, ratones)

El alojamiento y el manejo de animales se realizó en estricto cumplimiento con las Directrices europeas y alemanas para el bienestar de los animales de laboratorio. Los animales recibieron comida y agua ad libitum. Para la cuantificación de compuestos en circulación en plasma, se administró por vía oral una determinada dosis (1 – 100 mg/kg) a ratones hembra NMRInu/nu de 6-8 semanas en una forma solubilizada (n=3 ratones por punto de tiempo).

La sangre se recolectó en tubos de Heparina de Litio (Monovette®, Sarstedt) y se centrifugó durante 15 minutos a 3000 rpm. Se tomó una alícuota pequeña (*por ejemplo*, 100 µl) del sobrenadante (plasma) y se precipitó mediante la adición de una alícuota de acetonitrilo enfriado en hielo (*por ejemplo*, de 400 µl) y se congeló a -20 ºC durante la noche. Las muestras se descongelaron posteriormente y se centrifugaron a 3000 rpm, 4 ºC durante 20 minutos. Se tomaron alícuotas de los sobrenadantes para pruebas analíticas usando un sistema Agilent HPLC con detección LCMS/MS. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante análisis no compartimental utilizando un software de cálculo farmacocinético.

Ensayo 9

Validación de interacciones de la proteína PDE3A inducida por el modulador de PDE3A mediante inmunoprecipitación e inmunotransferencia

Las células HeLa se transfectaron con constructos de sobreexpresión de ORF que expresan SLFN12 marcada con V5 o GFP marcada con V5. Los constructos de expresión de ORF se obtuvieron a partir de TRC (ID de clon: TRCN0000468231, TRCN0000476272, ccsbBroad304_99997). A las 72 horas después de la transfección, las células se trataron con 10 mM de DNMDP o trequinsin durante 4 horas seguido de lisis usando el tampón de lisis ModRipa y la inmunoprecipitación de PDE3A. Para cada afección, se incubaron 2 mg en total de lisado de proteína con 1 µg de anticuerpo anti-PDE3A a 4 ºC durante la noche, después de lo cual se añadió y se incubó 7,5 µl en cada Proteína A y Proteína G Dynabeads (Life Technologies 10001D y 10003D) durante 1 hora adicional. Las perlas se lavaron y las proteínas unidas se eluyeron con 30 µl de tampón de carga de gel LDS PAGE. Los productos de entrada (~ 60 µg de lisado total de proteínas) y de IP se resolvieron en geles de PAGE Tris-Glicina al 4-12% y se y se produce la inmunotransferencia con un anticuerpo anti-V5 (Life Technologies R96205, 1:5000), el anticuerpo anti-PDE3A de betil (1:1000) y anticuerpos secundarios de LiCOR Biosciences (Cat. # 926-32210 y 926068021, cada uno a 1:10.000). Las transferencias se lavaron y se tomaron imágenes usando un lector de infrarrojos LiCOR Odyssey.

Otros modos de realización

A partir de la descripción anterior, queda claro que pueden realizarse variaciones y modificaciones en la invención descrita en el presente para adoptarla en diversos usos y condiciones. Dichos modos de realización también están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

La relación de una lista de elementos en cualquier definición de una variable incluye definiciones de esa variable como cualquier elemento individual o combinación (o subcombinación) de elementos mencionados. La relación de un modo de realización en el presente incluye ese modo de realización como cualquier modo de realización individual o en combinación con cualquier otro modo de realización o partes de los mismos.